

(19) 世界的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 7 月 4 日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/051442 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/06,  
31/4439, 31/4545, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P 1/04,  
1/16, 3/10, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 11/00, 11/06, 13/12,  
17/04, 17/06, 19/02, 19/10, 21/00, 25/00, 25/16, 25/28,  
29/00, 31/06, 31/12, 31/18, 35/00, 37/08, 37/06, 39/02,  
43/00 // C07D 417/04, 417/14

(OHKAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒569-1121 大阪府 高  
槻市 真上町 6 丁目 4 5 番 2 0 号 Osaka (JP). 成尾 憲  
一 (NARUO, Kenichi) [JP/JP]; 〒669-1535 兵庫県 三  
田市 南が丘 1 丁目 1 番 2 号 Hyogo (JP). 見渡 誠司  
(MIWATASHI, Seiji) [JP/JP]; 〒563-0056 大阪府 池田  
市 栄町 8 番 1 0 - 2 0 1 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11353  
(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 25 日 (25.12.2001)

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府 大阪市 中央区 伏見町 四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-396220 2000 年 12 月 26 日 (26.12.2000) JP  
特願 2001-27572 2001 年 2 月 2 日 (02.02.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区 道修  
町 四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大川 滋紀

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: CONCOMITANT DRUGS

(54) 発明の名称: 併用薬

(57) Abstract: Drugs comprising a combination of one or more p38MAP kinase inhibitors and/or TNF- $\alpha$  production inhibitors with one or more agents selected from the group consisting of: (1) nonsteroidal anti-inflammatory agents; (2) disease-modification antirheumatics; (3) anti-cytokine drugs; (4) immunomodulators; (5) steroidal drugs; and (6) c-JUN N-terminal kinase inhibitors. These concomitant drugs are useful as preventives and remedies for diseases such as rheumatism and arthritis and other diseases.

(57) 要約:

本発明は、1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-JUN N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物とを組み合わせる医薬に関する。この併用薬は、リウマチ、関節炎等の疾患および他の疾患の予防・治療剤として有用である。

WO 02/051442 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 併用薬

## 技術分野

本発明は、p 3 8 MAPキナーゼ阻害薬またはTNF- $\alpha$ 産生阻害薬の併用剤  
5 に関する。

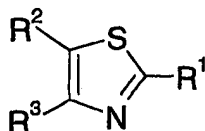
## 背景技術

TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子- $\alpha$ ) やIL-1 (インターロイキン-1) 等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球又はマクロファージ等の種々の細胞によって産生される生物学的物質である (Koj, A., Biochim. Biophys. Acta, 1317, 84-94 (1996))。これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているものの、過剰な産生は多くの炎症性疾患に関わっていると考えられている (Dinarello, C. A., Curr. Opin. Immunol., 3, 941-948 (1991))。MAPキナーゼのホモログとしてクローニ  
10 ングされたp 3 8 MAPキナーゼはこれらのサイトカイン類の産生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しており、p 3 8 MAPキナーゼの阻害は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある (Stein, B., Anderson, D., Annual Report in Medicinal Chemistry, Bristol, J. A. (編集), Academic Press, 31  
15 巻, 289-298頁, 1996年)。

かかるp 3 8 MAPキナーゼの阻害作用を有するとして、イミダゾール誘導体  
が特表平7-50317号公報 (WO 93/14081) に、オキサゾール誘導  
体の特表平9-505055号公報 (WO 95/13067) にそれぞれ記載さ  
れている。

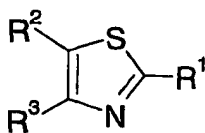
25 一方、チアゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサンA<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 合成酵素阻害、  
血小板凝集抑制作用を有する、式



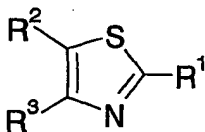
- 〔式中、 $R^1$ はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基又は置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエテニルあるいは2-カルボキシ-1-プロベニルを有していてもよいフェニル基を、 $R^2$ は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、 $R^3$ は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン又はメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩(特開昭60-58981号公報)。

2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、 $TXA_2$ 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



- 〔式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、 $R^2$ はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、 $R^3$ は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩(特開昭61-10580号公報)。

- 3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、 $TXA_2$ 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式

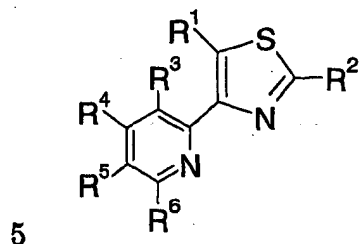


〔式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、



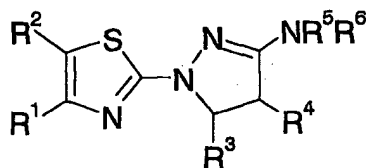
R<sup>2</sup>はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいアリール基を示す。)で表される1,3-チアゾール誘導体又はその塩(USP 4,612,321)。

4) 胃酸分泌阻害作用を有するとして、式



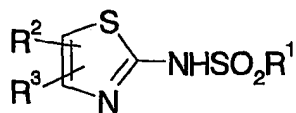
〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいフェニル、R<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル又は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar、nは0~2、Arは置換されていてもよいフェニル、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1-4</sub>アルキル、R<sup>4</sup>は水素、C<sub>1-4</sub>アルキル等、R<sup>5</sup>は水素又はC<sub>1-4</sub>アルキル、R<sup>6</sup>は水素、C<sub>1-4</sub>アルキル等を示す。〕で表される化合物又はその塩(特表平7-503023号公報、WO93/15071)。

5) 抗炎症剤、抗アレルギー剤である式



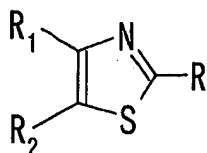
〔式中、R<sup>1</sup>はピリジル等、R<sup>2</sup>はフェニル等、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は水素又はメチル、R<sup>5</sup>はメチル等、R<sup>6</sup>は水素、メチル等を示す。〕で表される化合物又はその塩(DE-A-3601411)。

6) 抗炎症、解熱、鎮痛、抗アレルギー作用を有するとして、式



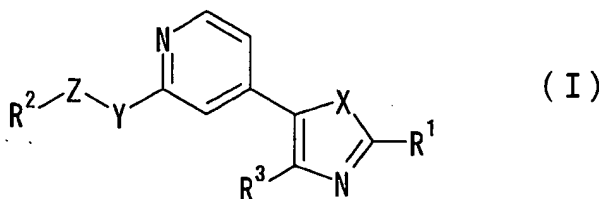
〔式中、R<sup>1</sup>はハロゲンで置換された低級アルキル、R<sup>2</sup>はピリジル等、R<sup>3</sup>はフェニル等を示す。〕で表される化合物又はその塩(特開平5-70446号公報)。

7) TNF- $\alpha$ の選択的産生阻害作用及び／又はIFN- $\gamma$ の産生阻害作用を有するとして、式



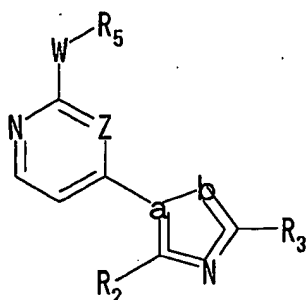
- 〔式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアリル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基等であり、R<sub>1</sub>は低級アルキル基等で置換されていてもよいシクロアルキル基であり、R<sub>2</sub>は置換されていてもよいアリール基等を示す。〕で表されるチアゾール化合物又はその医薬上許容しうる塩（特開平11-49762号公報）。

WO 00/64894号公報には、N-オキシド化されていてもよい式



- 〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、R<sup>3</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR<sup>4</sup>（式中、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で表される基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩が優れた p38MAPキナーゼ阻害作用やTNF-α阻害作用を有し、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF-α関連疾患の予防治療剤として有用であることが記載されている。

さらに、WO 00/63204号公報には、式



〔式中、aはNまたはCを；

bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

=はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結

5 合または二重結合を；

ZはNまたはCHを；

Wは-NR<sub>6</sub>-Y- (R<sub>6</sub>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7-19</sub>アラルキル基またはC<sub>4-19</sub>ヘテロアラルキル基を、

10 -Y-はC<sub>1-4</sub>アルキレン基または結合手を示す)、-O-または-S-を、

R<sub>2</sub>はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノおよびモノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてもよい) を、

15 R<sub>3</sub>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-18</sub>ヘテロシクロアルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基または-CH=N-NH-C(NH)NH<sub>2</sub> (それぞれヒドロキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、

20 カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい) を、

R<sub>5</sub>はC<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基またはC<sub>3-12</sub>シクロアル

キル基（それぞれ $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換  
5 されている）を示す。〕で表される化合物又はその塩がp38MAPキナーゼ阻害作用を有し、リウマチ関節炎等の予防治療剤として有用であることが記載されている。

#### 発明の開示

本発明は、p38MAPキナーゼ阻害薬またはTNF- $\alpha$ 産生阻害薬の併用剤  
10 を提供することを目的とする。

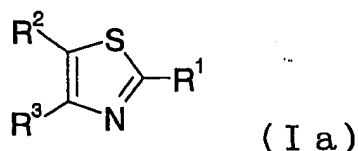
本発明者らは、上記の課題に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、p38MAPキナーゼ阻害薬またはTNF- $\alpha$ 産生阻害薬と、①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以  
15 上の薬物とを併用することにより、リウマチ、関節炎等の疾患を効果的に治療できることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を行った結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

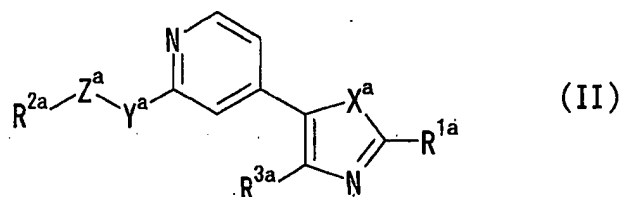
〔1〕 1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、②疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物とを組み合わせる医薬、  
20

〔2〕 p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、  
25 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1,3-チアゾール化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の医薬、

〔3〕 p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、  
式



- 〔式中、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、 $R^2$ は置換基を有していてもよいピリジル基、及び
- 5  $R^3$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の医薬、
- 〔4〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、N-オキシド化されていてもよい式



- 10 〔式中、 $R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 $R^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、 $R^{3a}$ は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、
- 15  $X^a$ は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、 $Y^a$ は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式  $NR^{4a}$ （式中、 $R^{4a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で表される基を、及び $Z^a$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである
- 20 第〔1〕項記載の医薬、
- 〔5〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド、
- N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チア

- ゾール-2-イル] アセトアミド、  
N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] ベンズアミド、  
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5  
5 -イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] フェニルアセトアミド、  
10 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
15 ル] ベンズアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド、  
20 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -4-フェニルブチルアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] ベンズアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
25 ジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] ベンズアミド、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド、

- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- 10 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- 15 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
- 20 ジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
- 25 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-

- 5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
 5 ザール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
 ザール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
 ザール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
 10 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル)  
 -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
 ザール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
 15 ザール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル  
 ホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
 20 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 25 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、



- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- 5 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- 10 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、
- 15 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- 20 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- 25 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チア

ゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオ  
5 フェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオ  
フェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

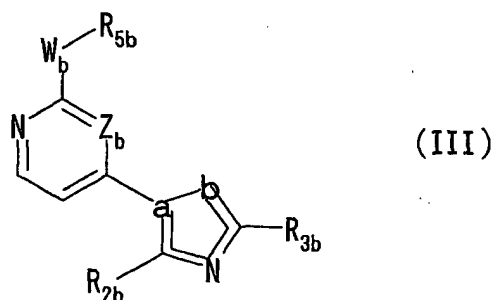
(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル  
ホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

10 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル  
ホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフ  
ェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフ  
15 ェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンまたはその塩である第〔1〕  
項記載の医薬、

〔6〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または (および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、  
式



20 〔式中、aはNまたはCを；

bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

=はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結  
合または二重結合を；

Z<sub>b</sub>はNまたはCHを；

$W_b$ は $-NR_{6b}-Y_b-$  ( $R_{6b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基、 $C_{7-19}$ アラルキル基または $C_{4-19}$ ヘテロアラルキル基を、 $-Y_b-$ は $C_{1-4}$ アルキレン基または結合手を示す)、 $-O-$ または $-S-$ を;

- 5  $R_{2b}$ はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、アミノおよびモノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されている) を;

- 10  $R_{3b}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$  (前記の $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$ は、それぞれヒドロキシで置換されている) もよい  
15  $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されている) もよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでもよい) から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換  
20 されている) を;

- $R_{5b}$ は $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $C_{3-12}$ シクロアルキル基 (それぞれ $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ  
25 原子を含んでもよい) から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されている) を示す。]で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の医薬、

〔7〕喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマ

チ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第〔1〕項記載の医薬、

〔8〕慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤である第〔1〕項記載の医薬、

〔9〕哺乳動物に対して、1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の有効量と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種

以上の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防または治療方法、

および

〔10〕哺乳動物に対して、1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の有効量と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2

種以上の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防または治療方法、

- 〔11〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用、および

- 〔12〕慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用に関する。

本発明はまた、

- 〔13〕1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c-Jun N末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシンII受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11) $\beta$ 受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャンネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物とを組み合わせ

てなる医薬、

〔14〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である第〔1〕項または第〔13〕記載の医薬、

〔15〕哺乳動物に対して、1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の有効量と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c-Jun N末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシンII受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11) $\beta$ 受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防または治療方法、および

- 〔16〕喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、
- 5 毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群
- 10 の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、(3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c-Jun N末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11) $\beta$ 受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャンネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬
- 15 および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用、および

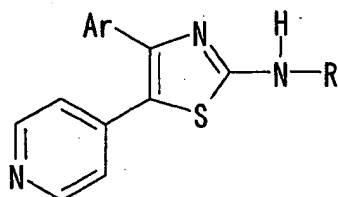
- 〔17〕1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と(1)非ステロイド性抗炎症薬、(2)疾患修飾性抗リウマチ薬、
- 20 (3)抗サイトカイン薬、(4)免疫調節薬、(5)ステロイド薬、(6)c-Jun N末端キナーゼ阻害薬、(7)アンジオテンシン変換酵素阻害薬、(8)アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、(9)利尿薬、(10)強心薬、(11) $\beta$ 受容体拮抗薬、(12)Ca感受性増強薬、(13)Caチャンネル拮抗薬、(14)抗血小板薬・抗凝固薬および(15)HMG-CoA還元酵素阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物とを含有する医
- 25 薬組成物に関する。

本発明に用いられるp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬としては、p38MAPキナーゼ阻害作用または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有する物質であれば特に限定されないが、例えば、以下の化合物(I)～(III)などが挙げられる。

## 〔化合物 (I)〕

(1) 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1,3-チアゾール化合物又はその塩、

5 (2) 5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1,3-チアゾール化合物又はその塩 (ただし、式

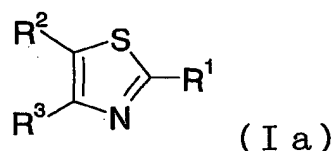


〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩を除く)、

(3) 1,3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよい芳香族基で4位が置換された1,3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の化合物、

15 (4) 1,3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアミノ基で2位が置換された1,3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の化合物、

(5) 1,3-チアゾール化合物が、式



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいピリジル基、及びR<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である第(1)項又は第(2)項記載の化合物、

(6) R<sup>1</sup>は (i) 水素原子、



(ii)  $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基又は $C_{7-16}$ アラルキル基

〔これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていても

- 5 よい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環-カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有して

いてもよい)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群(置換基A群)から選ばれる置換基を有していてもよい)、

- 5 (iii) 上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の複素環基、

- (iv) 式:  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=O)-NHR^5$  又は  $-SO_2-R^7$

- (式中、 $R^5$ は①水素原子、②上記(ii)に示した $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③上記(iii)に示した複素環基を、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^7$ は①上記(ii)に示した $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②上記(iii)に示した複素環基を示す)で表されるアシル基、

- (v) アミノ基(このアミノ基は、①上記(ii)に示した $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②上記(iii)に示した複素環基、③上記(iv)に示したアシル基及び④上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、又は
- (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)を;

$R^2$ は上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基を;

$R^3$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は

縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の芳香族複素環基を示す第(5)項記載の化合物、

- 5 物、
- (7)  $R^1$ が①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル及びニトロから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基(好ましくは $C_{6-10}$ アリール)、
- 10 ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選
- 15 ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{1-8}$ アルキル基、
- ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-
- 20  $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、
- ④ $C_{7-16}$ アラルキル基(例、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基)、
- ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、

1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基(例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基)、

⑥  $C_{6-14}$ アリール(例、フェニル)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる

5 1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基(例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基)、

⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔(1)  $C_{1-6}$ アルキル、(2)  $C_{6-14}$ アリール、(3)  $C_{7-16}$ アラルキル、(4) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし

10 2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基(例、ピリジル)、(5) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニル基、(6)ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、ニトロ、モノ-若しくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、(7)ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデン〕、又は

20 ⑧カルボキシ基である第(5)項記載の化合物、

(8)  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第(5)項記載の化合物、

(9)  $R^2$ が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である第(5)項記載の化合物、

25 (10)  $R^3$ が置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基である第(5)項記載の化合物、

(11)  $R^3$ が置換基を有していてもよいフェニル基である第(5)項記載の化合物、

(12)  $R^3$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていて

もよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$  アルコキシ、カルボキシ  $C_{1-8}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$  アリールオキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ及び  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル-  
 5  $C_{1-6}$  アルコキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基である第 (5) 項記載の化合物、

(13)  $R^3$  がハロゲン原子及び  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である第 (5) 項記載の化合物、

(14)  $R^1$  が①式:  $-(C=O)-R^5$  又は  $-(C=O)-NR^5R^6$  [式中、各記  
 10 号は前記と同意義を示す。]で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基、②  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基又は③ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アル  
 15 キル基を、

$R^2$  がピリジル基を、

$R^3$  がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基を示す第 (5) 項記載の化合物、

(15)  $R^1$  が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル及び  $C_{6-14}$  アリール-カルボニル  
 25 アルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル又は  $C_{6-14}$  アリール、

(ii) 5員複素環基、

(iii) (1)  $C_{1-6}$  アルキル、(2)  $C_{6-14}$  アリール、(3)  $C_{7-16}$  アラルキル、(4) 6員複素環基及び (5) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カル

- ボキシ及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキリデンを有していてもよいアミノ基、
- (iv) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は
- (v) カルボキシ基を、
- 10 R<sup>2</sup>がピリジル基を、
- R<sup>3</sup>がハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシC<sub>2-6</sub>アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ及びC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）を示す第（5）項記載の化合物、
- 15 (16) R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルを有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を、R<sup>2</sup>がピリジル基を、R<sup>3</sup>がハロゲン原子を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を示す第（5）項記載の化合物、
- 20 (17) N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A23-269）、
- N-プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A23-276）、
- N-ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A23-280）、
- 25 N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A23-281）、
- N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A23-290）、

- N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 23-291)、
- N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A 23-296)、
- 5 4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 23-299)、
- メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例A 23-300)、
- 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 23-302)、
- 10 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-303)、
- 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-305)、
- 15 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-306)、
- 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-308)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 23-309)、
- 20 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 23-310)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-311)、
- 25 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-312)、
- 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-313)、
- 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール

- 2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 1 4)、  
 N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A 2 3-3 1 5)、  
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-  
 5 1, 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド (参考例A 2 3-3 2 5)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
 ザール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 2 6)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
 ザール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 2 7)、  
 10 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
 ザール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 2 8)、  
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-  
 1, 3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例A 2 3-3 2 9)、  
 4-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 15 アゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 3 7)、  
 3-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 4 2)、  
 4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-  
 -チアゾール (参考例A 4 4-1)、  
 20 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルスルフィド (参考例A 4 4-7)、  
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルスルホキシド (参考例A 4 4-8)、  
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 25 アゾール-2-イル]フェニルスルホン (参考例A 4 4-2 6)、又はその塩。

「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$  又は  $-SO_2-R^7$  (式中、 $R^5$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^7$ は置換基を有していてもよい



い炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表されるアシル基等が挙げられる。

前記式中、 $R^6$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。

- 5      このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が好ましい。

- 10      「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロベニル、1-メチル-2-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル等）等が好ましい。

- 15      「アルキニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等）等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-6}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が好ましい。

- 20      「アリール」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）等が好ましい。

- 25      「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等）等が好ましい。

$R^6$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていても

- よい  $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル (例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$  アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$  アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5 又は 6 員複素環-カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイ

- ル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-

- 5    ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チェニル、3-ベンゾ [b] チェニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、スルホ等が挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

- 10    前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。
- 15
- 20

- 25    前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、例えば  
1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭  
素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、  
シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。具体例と  
5 しては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4，  
4-ジクロロシクロヘキシル、2，2，3，3-テトラフルオロシクロペンチル、  
4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1な  
いし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、  
ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、ブ  
10 ロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチル  
オキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、  
ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2，2，2-トリフル  
オロエトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、4，4，4-トリフル  
15 オロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ  
等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1  
ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、  
ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチ  
20 オ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチ  
ルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチ  
オ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、  
ブチルチオ、4，4，4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチ  
オ等が挙げられる。

25 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし  
7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒  
素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ  
原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例として  
は、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、

チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C<sub>6-14</sub>アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

- R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

- 上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし

複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、  
5 チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む  
10 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノ  
15 リル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳  
20 香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

25 このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロ

リジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

- 5     該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記  $R^5$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基  
10    は同一又は異なってもよい。

$R^6$  で示される「 $C_{1-6}$  アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

- 15     $R^7$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記  $R^5$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、 $R^5$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

- 20     $R^1$  で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、 $R^5$  で示される「置換基を有していてもよい複素環基」が挙げられる。

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基及び (2) 置換基を有していてもよい環状アミノ基が挙げられる。

- 25    上記 (1) の「置換基を 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記  $R^5$  で示される「置換基を有していてもよ



い炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキリデン（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等）等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

10 上記（2）の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサ  
15 ヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽  
20 和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、  
25 2-オキソ-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

$R^1$ は好ましくは、置換基を有していてもよいアミノ基及び置換基を有していてもよいアリール基等である。該「置換基を有していてもよいアミノ基」として好ましくは、式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$  又は  $-SO_2-R^7$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕

5 で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

更に好ましくは、 $R^1$ は、式： $-(C=O)-R^5$  又は  $-(C=O)-NR^5R^6$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えば  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（好ましくはフェニル等）等である。

特に、 $R^1$ としては、

15 ①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル、ニトロ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（好ましくは  $C_{6-10}$  アリール）、

25 ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル及び  $C_{6-14}$  アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{1-8}$  アルキル基、

- ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノー又はジ-
- 5  $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)、
- ④ $C_{7-16}$ アラルキル基(例、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基)、
- ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、
- 10 1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基(例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基)、
- ⑥ $C_{6-14}$ アリール(例、フェニル)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環
- 15 基(例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基)、
- ⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基[(1) $C_{1-6}$ アルキル、(2) $C_{6-14}$ アリール、(3) $C_{7-16}$ アラルキル、(4)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基(例、ピリジル)、(5)ハロゲン原
- 20 子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニル基、(6)ハロゲン原子、
- 25  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、ニトロ、モノー若しくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル基、(7)ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデン)、又は
- ⑧カルボキシ基などが好ましく用いられる。

$R^2$ で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「ピリジル基」としては、1-、2-、3-又は4-ピリジル基が挙げられる。

- 5  $R^2$ で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

- 10  $R^2$ は、好ましくは置換基を有していてもよいピリジル基（例、3-ピリジル基、4-ピリジル基など、好ましくは4-ピリジル基）である。

また、 $R^2$ としては、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル）、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ）から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいピリジル基などが好ましい。

- 15  $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール等が挙げられる。

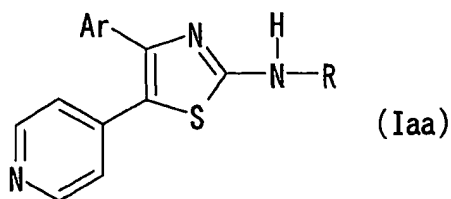
- 20 該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダ

ジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

- 5 該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記  $R^6$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、隣接する2個の置換基は4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい。好ましくは5員非芳香族炭素環である。

- $R^3$  は好ましくは置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基である。更に好ましくは、置換基を有していてもよいフェニル基である。これら  $C_{6-10}$  アリール基及びフェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_3$  - $C_6$  シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$  アルコキシ、ヒドロキシ、  
 15  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ、 $C_{1-8}$  アルキル-カルボニルオキシ及びカルボキシから選ばれる1ないし3個の置換基が好ましく、特に、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなどの  $C_{1-3}$  アルコキシ)  
 20 シ) が好ましい。また、置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい。

ただし、化合物 (I) は、式



- 〔式中、Ar は芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、R は水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物を含  
 25

まない場合が好ましい。

化合物 (I) としては、例えば、化合物 (I a) が好ましい。

化合物 (I a) としては、次の (A) ~ (B) の化合物等が好ましい。

(A)  $R^1$  が①式:  $-(C=O)-R^5$  又は  $-(C=O)-NR^5R^6$  [式中、各記号  
5 は前記と同意義を示す。]で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ  
基又は② $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニ  
ル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリー  
ルスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していても  
よい $C_{6-14}$ アリール基；

10  $R^2$  が $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから  
選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；

$R^3$  がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化  
されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ない  
し5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である化合物 (I a)。

15 (B)  $R^1$  が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、  
カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、  
 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ  
ー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、  
モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニ  
20 ルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい $C_{1-8}$ ア  
ルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル又は $C_{6-14}$ アリール (好ましくは $C_{6-10}$ アリー  
ル)、

(ii) 5員複素環基、

(iii) (1)  $C_{1-6}$ アルキル、(2)  $C_{6-14}$ アリール、(3)  $C_{7-16}$ アラルキル、(4)  
25 6員複素環基及び (5) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カル  
ボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個そ  
れぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-  
カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、  
 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ば

れる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

5 (v) カルボキシ基;

$R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基;

$R^3$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基(置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい)である化合物(Ia)。

10

さらに、化合物(I)又は化合物(Ia)の好ましい具体例としては、

15 [4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-14)、

[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-15)、

N-メチル[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-16)、

20

N-メチル[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-47)、

N-メチル[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-69)、

25 N-メチル[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-70)、

N-メチル[4-(4-ブロモフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例A13-71)、

2-フェニル-N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール

- ル-2-イル] アセトアミド (参考例 A 2 3-2 9)、  
3-フェニル-N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例 A 2 3-3 0)、  
N-[4-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例 A 2 3-4 9)、  
N-[4-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例 A 2 3-5 0)、  
N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例 A 2 3-5 1)、  
10 N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例 A 2 3-5 2)、  
[4-(3-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例 A 2 3-5 9)、  
[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例 A 2 3-6 0)、  
15 [4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例 A 2 3-6 1)、  
[4-(4-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例 A 2 3-6 2)、  
20 N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例 A 2 3-7 1)、  
N-フェニル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例 A 2 3-8 0)、  
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例 A 2 3-1 0 1)、  
25 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] イソニコチンアミド (参考例 A 2 3-1 0 2)、  
[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例 A 2 3-1 2 5)、



- N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例A23-128)、  
[4-(2-ナフチル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-144)、
- 5 N-エチル-N'-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ウレア (参考例A23-156)、  
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチンアミド (参考例A23-200)、  
N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-
- 10 チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-269)、  
N-プロピル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-276)、  
N-ブチル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-280)、
- 15 N-ベンジル-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-281)、  
N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-290)、  
N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,
- 20 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A23-291)、  
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A23-296)、  
4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A23-299)、
- 25 メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例A23-300)、  
4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A23-302)、  
4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾ-

- ル-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 0 3)、  
4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
ゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 0 5)、  
4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
5 ル-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 0 6)、  
4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
ゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 0 8)、  
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ル-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 0 9)、  
10 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ル-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 1 0)、  
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ル-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 1 1)、  
4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
15 ル-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 1 2)、  
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ル-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 1 3)、  
4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ル-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 1 4)、  
20 N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
アゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A 2 3-3 1 5)、  
2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド (参考例A 2 3-3 2 5)、  
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
25 ゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 2 6)、  
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
ゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 2 7)、  
4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア  
ゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 2 8)、

- 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例A 2 3-3 2 9)、  
 4-[[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 3 7)、  
 5 3-[[[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 4 2)、  
 又はその塩等が好ましい。

- また、化合物(I)又は(I a)の好ましい具体例としては、4-(4-フル  
 オロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール (参  
 10 考例A 4 4-1)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジ  
 ル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルスルフィド (参考例A 4 4-7)、  
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルスルホキシド (参考例A 4 4-8)、メチル4-[4  
 - (3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-  
 15 イル]フェニルスルホン (参考例A 4 4-2 6)なども挙げられる。

さらに、化合物(I)又は(I a)としては、

- (S)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ  
 リジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、  
 (R)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ  
 20 リジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド、  
 (S)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ  
 リジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルニコチンアミド、  
 (R)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ  
 リジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルニコチンアミド、  
 25 (S)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ  
 リジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-クロロニコチンアミド、  
 (R)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ  
 リジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-クロロニコチンアミド、  
 (S)-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピ

リジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

5 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

10 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

15 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

20 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

25 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-  
チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチ  
オフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

5 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチ  
オフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルス  
ルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルス  
10 ルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチル  
フェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチル  
フェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、又はその塩なども好ま  
15 しい。

化合物 (I) 及び (I a) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有  
機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等  
が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等  
のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土  
20 類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、  
例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ル  
チジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シク  
ロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジア  
ミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭  
25 化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例  
としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ  
酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コバク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、  
ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性ア  
ミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等と

の塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

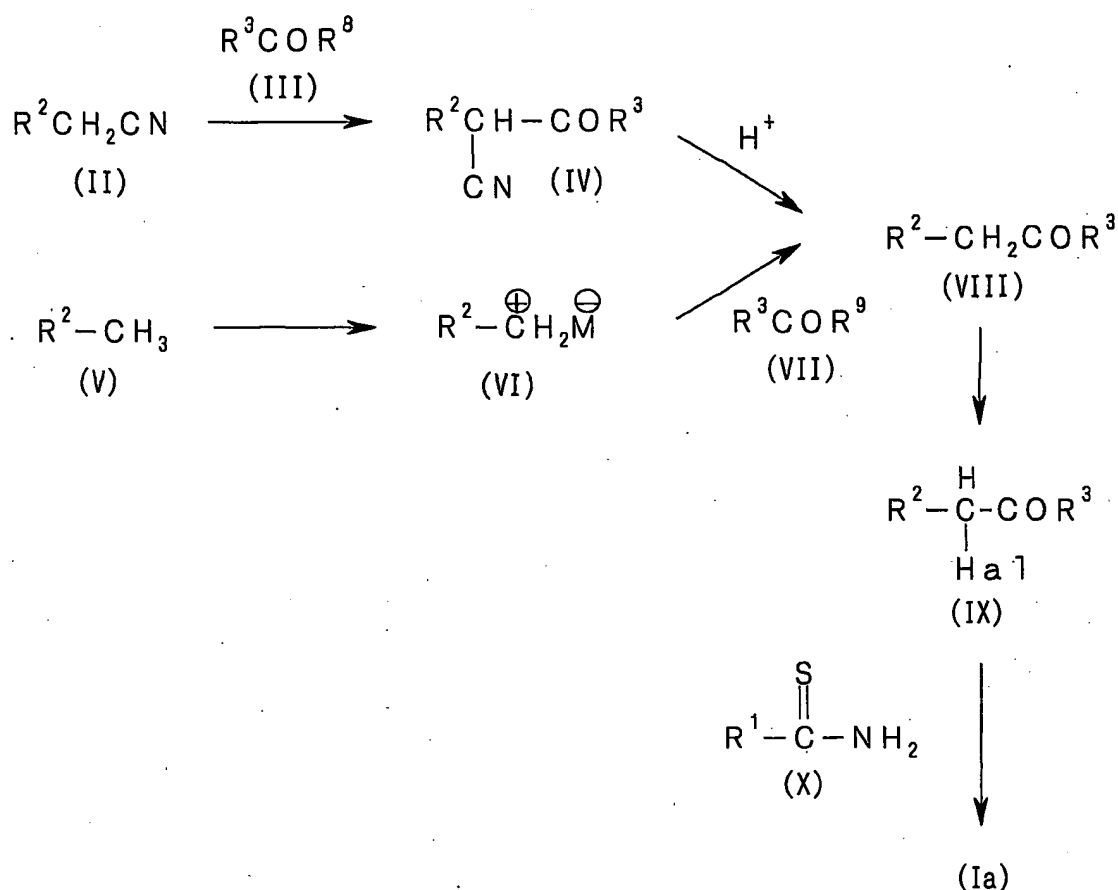
このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

- 10 化合物（I）（化合物（Ia）も含む）の製造法について以下に述べる。

化合物（I）は、下記の反応式1ないし2で示される方法又はそれに準じた方法等により得られるほか、例えば、特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特表平7-503023号公報、WO 93/15071、DE-A-3601411、特開平5-70446号公報等に記載の方法又はそれに準じた方法等により得られる。

以下の反応式1ないし2中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のもの等が挙げられる。

## 反応式 1



化合物 (II)、(III)、(V)、(VII)、(XI)、(XIII) 及び (XIV) は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (IV) は化合物 (II) と化合物 (III) とを塩基の存在下、縮合することにより得られる。

化合物 (III) 中、 $\text{R}^8$  は、①例えば  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等)、②ジ- $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、③  $\text{N}-\text{C}_{6-10}$  アリール- $\text{N}-\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ (例、 $\text{N}$ -フェニル- $\text{N}$ -メチルアミノ等)、④  $\text{C}_{6-10}$  アリール及び (又は)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい 3 ないし 7 員環状アミノ (例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等) 等を示す。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2.0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、  
5 ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃である。反応時間は通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (VIII) は、化合物 (IV) を酸で処理することにより得られる。

酸の使用量は、化合物 (IV) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 100 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 30 モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類が用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、水とアミド類との混合物、水とアルコール類との混合物等が用いられる。



反応温度は、通常20ないし約200℃、好ましくは約60ないし約150℃である。反応時間は、通常約30分ないし約72時間、好ましくは約1ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII)は、化合物(V)を塩基で処理して得られる化合物(VI)と化合物(VII)とを縮合することによっても得られる。

化合物(VI)中、Mは、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を示す。

化合物(VII)中、R<sup>9</sup>としては、例えば前記R<sup>8</sup>と同様のものが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約60℃、好ましくは約-78ないし約20℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約3時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(IX)は、化合物(VIII)をハロゲン類で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

ハロゲン類の使用量は、化合物(VIII)1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (VIII) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

- 該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

塩基性塩の使用量は、化合物 (VIII) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

- 10 該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -20 ないし約 150 °C、好ましくは約 0 ないし約 100 °C である。反応時間は、通常 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ia) は、化合物 (IX) と化合物 (X) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

- 25 化合物 (IX) 中、Hal は、ハロゲン類を示す。

化合物 (X) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式 2 で示される方法等により得られる。

化合物 (X) の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3.0

モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2.0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

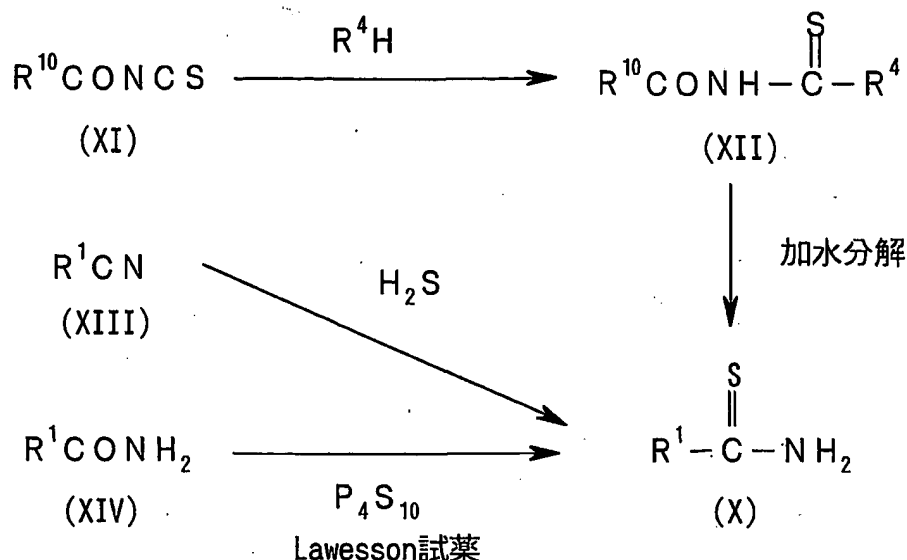
該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、  
5 炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、  
トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジ  
メチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メ  
チルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミ  
ン類等が挙げられる。

10 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水  
素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコー  
ル類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

15 反応温度は、約 -5 ないし約 200 °C、好ましくは約 5 ないし約 150 °C であ  
る。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30  
時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

## 反応式 2



化合物 (XII) は、化合物 (XI) と式  $\text{R}^4\text{H}$  で表されるアミン類とを縮合することにより得られる。

- 5  $\text{R}^4$  は、前記  $\text{R}^1$  で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」を示す。

化合物 (XI) 中、 $\text{R}^{10}$  は、アルコキシを示す。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ等が挙げられる。

- 10 該「アミン類」の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 1.0 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 15 反応温度は、約  $-5$  ないし約  $200^\circ\text{C}$ 、好ましくは約  $5$  ないし約  $120^\circ\text{C}$  である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XII) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

5. 該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。
- 10

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。
- 15

反応時間は、通常約 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 200 °C、好ましくは約 20 ないし約 120 °C である。

- 20 化合物 (X) は、化合物 (XIII) を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

硫化水素の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モルである。

- 塩基の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。
- 25

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等

が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又は

5 これら二種以上の混合物等が用いられる。

本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約 $-20$ ないし約 $80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10$ ないし約 $30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ ないし約 $30$ 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
10 が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XIII) を酸の存在下、ジチオリン酸 0,0-ジエチルエステルで処理することによっても得られる。

ジチオリン酸 0,0-ジエチルエステルの使用量は、化合物(XIII) 1モルに対し、  
15 約 $1$ ないし約 $3$ モル好ましくは約 $1$ ないし約 $2$ モルである。

酸の使用量は、化合物 (XIII) 1モルに対し、約 $3$ ないし約 $10$ モルである。

該「酸」としては、例えば塩化水素、臭化水素等の鉱酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコ  
20 ール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 $-20$ ないし約 $80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10$ ないし約 $30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ ないし約 $30$ 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
25 が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X) は、化合物 (XIV) を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによっても得られる。

五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対して、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3 モルである。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 150°C、好ましくは約 20 ないし約 120°C である。

- 10 生成物 (X) は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ia) がアシルアミノ体である場合は、対応するアミン体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

- 15 例えば、化合物 (Ia) 中、 $R^1$  が置換基を有していてもよいアシルアミノである化合物は、対応する 2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシル化剤の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

- 20 該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

- 25 該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 反応温度は約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 10 化合物(Ia)がN-オキシド体である場合には対応するピリジル体を有機過酸で処理することにより得られる。

有機過酸の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 15 該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

- 25 また、N-オキシド体は、対応するピリジル体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0



モルである。

該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば *tert*-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し約0.

- 5 1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が  
10 挙げられる。

該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム ( $V_2O_5$ )、四酸化オスミウム ( $OsO_4$ )、酸化タングステン ( $WO_3$ )、酸化モリブデン ( $MoO_3$ )、二酸化セレン ( $SeO_2$ )、酸化クロム ( $CrO_3$ ) 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。

- 15 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20 反応温度は、約 $-20^{\circ}C$ ないし約 $130^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0^{\circ}C$ ないし約 $100^{\circ}C$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 25 化合物(Ia)がS-オキシド体である場合には対応するスルフィド体を過酸化物で処理することにより得られる。

過酸化物の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「過酸化物」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過

安息香酸、過硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、  
5 スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

- 10 また、S-オキシド体は、対応するスルフィド体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。  
15

該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

該「塩基、酸又は金属酸化物」の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

- 20 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

- 25 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム ( $\text{V}_2\text{O}_5$ )、四酸化オスミウム ( $\text{OsO}_4$ )、酸化タングステン ( $\text{WO}_3$ )、酸化モリブデン ( $\text{MoO}_3$ )、二酸化セレン ( $\text{SeO}_2$ )、酸化クロム ( $\text{CrO}_3$ ) 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水

素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 10 前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- 15 アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、  
20 臭素、ヨウ素等）、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

- カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $\text{C}_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1  
25 ないし3個である。

- ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、 $C_{7-11}$  アラルキル (例えば、ベンジル等)、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$  アラルキルオキシ-カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、 $C_{7-11}$  アラルキル (例えば、ベンジル等)、 $C_{6-10}$  アリール (例えば、フェニル、ナフチル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

- いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物 (I) を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座 14、15 巻、1977 年 (丸善出版) 等に記載の方法が採用される。

- 前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、

クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

10 前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

前記「エステル類」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等が挙げられる。

上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により  
20 反応溶液から単離、精製することができる。

化合物(I)が、コンフィギュレーションアルアイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することが  
25 できる。

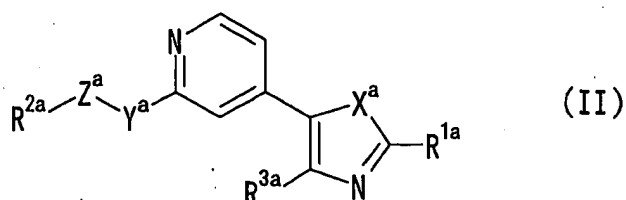
化合物(I)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物(I)は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物(I)は同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ )等で標識されていてもよい。

## 〔化合物 (II)〕

(1) N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、  
 5 R<sup>2a</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、  
 R<sup>3a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

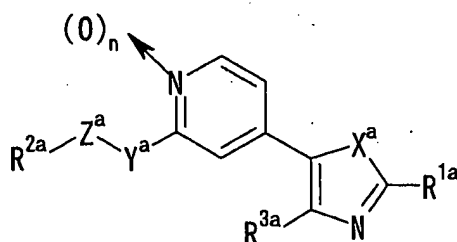
X<sup>a</sup>は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

10 Y<sup>a</sup>は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR<sup>4a</sup>（式中、R<sup>4a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で表される基を、及びZ<sup>a</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩、

(2) Z<sup>a</sup>が置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基である第(1)項

15 記載の化合物、

(3) 式



〔式中、nは0又は1を示し、他の記号は第(1)項記載と同意義を示す〕で表される化合物又はその塩である第(1)項記載の化合物、

20 (4) R<sup>1a</sup>は (i) 水素原子、

(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基またはC<sub>7-16</sub>アラルキル基

- 〔これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_6$ - $_{14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、

スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい）、

(iii) 置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4

5 個含む5ないし14員の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^{6a}$ 、 $-(C=O)-OR^{6a}$ 、 $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5a}$  又は  $-SO_2-R^{7a}$

(式中、 $R^{6a}$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロア

10 ルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14

員の複素環基を、 $R^{6a}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^{7a}$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、

15  $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素

原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシル基、

(v) アミノ基(このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を有していても

20 よい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び

酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14

員の複素環基、③上記(iv)に示したアシル基および④置換基A群から選ばれる置

25 換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、または

(vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選

ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非

芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、



$C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)を;

- $R^{2a}$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基を;

$R^{3a}$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基を;

- 10  $X^a$ はO、S、SOまたは $SO_2$ を;

$Y^a$ は結合手、O、S、SO、 $SO_2$ 又は式 $NR^{4a}$ (式中、 $R^{4a}$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③上記(iv)に示したアシル基を示す)で表される基を;

- 15

$Z^a$ は結合手または置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-16}$ アルキレン基、 $C_{2-16}$ アルケニレン基または $C_{2-16}$ アルキニレン基を示す第(1)項または第(3)項記載の化合物、

(5)  $R^{1a}$ が置換基を有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

- 20 (6)  $R^{1a}$ が(i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(iii) 式 $-(C=O)-R^{5a'}$ (式中、 $R^{5a'}$ は① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{6-14}$ アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

- 25

(7)  $R^{1a}$ が $-(C=O)-R^{5a''}$ (式中、 $R^{5a''}$ は① $C_{6-14}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを

1 又は 2 個有していてもよいアミノ基である第 (1) 項記載の化合物、

(8)  $R^{2a}$  が置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基である第 (1) 項記載の化合物、

5 (9)  $R^{2a}$  がハロゲン原子もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基である第 (1) 項記載の化合物、

10 (10)  $R^{2a}$  が  $C_{6-14}$  アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基である第 (1) 項記載の化合物、

(11)  $R^{3a}$  が置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基である第 (1) 項記載の化合物、

(12)  $R^{3a}$  が 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基である第 (1) 項記載の化合物、

15 (13)  $X^a$  が酸化されていてもよい硫黄原子である第 (1) 項記載の化合物、

(14)  $X^a$  が硫黄原子である第 (1) 項記載の化合物、

(15)  $Y^a$  が酸素原子又は式  $NR^{4a}$  (式中、 $R^{4a}$  は第 (1) 項記載と同意義を示す) で表される基である第 (1) 項記載の化合物、

20 (16)  $Y^a$  が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表される基である第 (1) 項記載の化合物、

(17)  $Y^a$  が O、NH または S である第 (1) 項記載の化合物、

(18)  $Z^a$  が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である第 (1) 項記載の化合物、

25 (19)  $Z^a$  が結合手またはオキソを有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基である第 (1) 項記載の化合物、

(20)  $R^{1a}$  が (i)  $C_{1-6}$  アルキル基、(ii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  スルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または (iii) 式  $-(C=O)-R^{5a'}$  (式中、 $R^{5a'}$  は ①  $C_{1-6}$  アルキル基、②  $C_{6-14}$  アリール基または ③ 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原

子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基を示す) で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基;

$R^{2a}$  がハロゲン原子もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基;

$R^{3a}$  が 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基;

$X^a$  が硫黄原子;

10  $Y^a$  が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表される基;

$Z^a$  がオキソまたは  $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または結合手である第 (1) 項記載の化合物、

(2 1)  $R^{1a}$  が  $-(C=O)-R^{5a''}$  (式中、 $R^{5a''}$  は①  $C_{6-14}$  アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基を示す) で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基;

$R^{2a}$  が  $C_{6-14}$  アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基;

$R^{3a}$  が 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基;

$X^a$  が硫黄原子;  $Y^a$  が O、NH または S;  $Z^a$  が結合手またはオキソを有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基である第 (1) 項記載の化合物、

25 (2 2) N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例 D 化合物 9)、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例 D 化合物 10)、

N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ

- ジル] ベンズアミド (参考例D化合物 1 3)、  
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-  
-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物 1 4)、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
5 ル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物 1 5 - 2)、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物 1 5 - 3)、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物 1 5 - 4)、  
10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物 1 5 - 6)、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] ベンズアミド (参考例D化合物 1 6 - 1)、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
15 ル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 1 6 - 2)、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (参考例D化合物 1 6 - 3)、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -4-フェニルブチルアミド (参考例D化合物 1 6 - 5)、  
20 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] ベンズアミド (参考例D化合物 1 6 - 7)、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 1 6 - 8)、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
25 ル] ベンズアミド (参考例D化合物 1 6 - 9)、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 1 6 - 1 0)、  
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-  
-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物 1 6 - 1 1)、

- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 16-12)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物 16-15)、
- 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 16-16)、
- N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-2)、
- 10 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-3)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-4)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-5)、
- 15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-6)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-7)、
- 20 N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-8)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-9)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-10)、
- 25 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-17)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-

18)、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル)アミン(参考例D化合物19-19)、

5 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド(参考例D化合物20)、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド(参考例D化合物21-1)、

10 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド(参考例D化合物21-2)、

N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アミン(参考例D化合物21-5)、

15 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル)アミン(参考例D化合物21-6)、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル)アミン(参考例D化合物25-1)、

20 N-(4-フルオロベンジル)-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アミン(参考例D化合物25-2)またはその塩。

前記式中、 $R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を示す。

25  $R^{1a}$ で示される「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^{5a}$ 、 $-(C=O)-OR^{5a}$ 、 $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5a}$  又は  $-SO_2-R^{7a}$  (式中、 $R^{5a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 $R^{6a}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^{7a}$ は置換

基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表されるアシル基等が挙げられる。

前記式中、 $R^{6a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等)等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が好ましく、特に $C_{1-3}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)が好ましい。

「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等)等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等)等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-6}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が好ましい。

「アリール」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)等が好ましい。

「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等)等が好ましい。

$R^{6a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、

- シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル (例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$  アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$  アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、ジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル



- ーカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2

- ーキノリル、3ーキノリル、4ーキノリル、5ーキノリル、8ーキノリル、1ーイソキノリル、3ーイソキノリル、4ーイソキノリル、5ーイソキノリル、1ーインドリル、2ーインドリル、3ーインドリル、2ーベンゾチアゾリル、2ーベンゾ [b] チェニル、3ーベンゾ [b] チェニル、2ーベンゾ [b] フラニル、  
5 3ーベンゾ [b] フラニル等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル等が挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

- 10 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロ  
15 メチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2ーブロモエチル、2, 2, 2ートリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3ートリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4ートリフルオロ  
20 ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5ートリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6ートリフルオロヘキシル等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2ーブテンー1ーイル、4ーペンテンー1ーイル、5ーヘキセン  
25 ー1ーイル)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2ーブチンー1ーイル、4ーペンチンー1ーイル、5ーヘキシンー1ーイル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4，4-ジシクロシクロヘキシル、2，2，3，3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2，2，2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4，4，4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4，4，4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオ

モルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C<sub>6-14</sub>アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

R<sup>6a</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環、好ましくは(i) 5ないし14員(好ましくは5ないし10員、特に好ましくは5ないし6員)芳香族複素環、(ii) 5ないし10員(好ましくは、5ないし6員)非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フ

エノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミ  
5 ダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピベリジン、ピベラジン、モルホリン、  
チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリア  
ゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-ア  
ザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

10 該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素  
原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を、好ましくは1ないし4個含む5  
ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基であ  
る。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、  
2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-  
15 -キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリ  
ル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-  
ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イ  
ソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-  
インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]  
20 チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複  
素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-  
イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニ  
ル、4-ピラゾリジニル、ピベリジノ、2-ピベリジル、3-ピベリジル、4-  
ピベリジル、1-ピベラジニル、2-ピベラジニル、モルホリノ、チオモルホリ  
25 ノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリ

ル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロ  
リジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イ  
ミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、  
5 ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジ  
ニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記  
R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様の  
もの等が挙げられる。

10 該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好  
ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基  
は同一又は異なっているもよい。

R<sup>6a</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロ  
ピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、  
ヘキシル等が挙げられる。

15 R<sup>7a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有し  
ていてもよい複素環基」としては、例えば前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有して  
いてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ  
挙げられる。

20 R<sup>1a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有し  
ていてもよい複素環基」としては、例えば前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有して  
いてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ  
挙げられる。

25 R<sup>1a</sup>で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば(1)  
置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2)置換基を有していても  
よい環状アミノ基等が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」  
としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有して  
いてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げ  
られる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有して

いてもよい複素環基」としては、前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。該「アシル基」としては、前記R<sup>1a</sup>で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

- 5 該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキリデン基（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等）等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

- 10 上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

上記（2）の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし

- 15 7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ基」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

- 25 1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジ

ン-1-イル、2-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

$R^{1a}$ としては、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアルキル基等が好ましい。

- 5 該「置換基を有していてもよいアミノ基」として更に好ましくは、式： $-(C=O)-R^{5a}$ 、 $-(C=O)-OR^{5a}$ 、 $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5a}$  又は  $-SO_2-R^{7a}$  (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式： $-(C=O)-R^{5a}$  又は  $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$  (式中、各記号は前記と同意義を示す) で
- 10 表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。

- 該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えば  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい  $C_{6-14}$  ア
- 15 リール基 (好ましくはフェニル等) 等である。

- 該「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
- 20 sec-ブチル、tert-ブチルなど) が好ましく、特にメチル、エチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基が好ましい。

- なかでも、 $R^{1a}$ としては、(i)  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル基)、(ii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオ)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル) およびハロゲン原子
- 25 (例、塩素原子、フッ素原子) から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基) または (iii) 式  $-(C=O)-R^{5a'}$  [式中、 $R^{5a'}$  は①  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基)、②  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基) または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複



素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基）を示す]で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基などが好ましい。R<sup>5a</sup>およびR<sup>5a'</sup>としては、フェニル基またはピリジル基が好適である。

5 前記式中、R<sup>2a</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

R<sup>2a</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール等、好ましくはC<sub>6-10</sub>アリール等（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等）が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を、好ましくは1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基等、具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

$R^{2a}$ としては、(1) 置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(2) 置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基が好ましく、なかでも(1) ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基、ナフチル基）、(2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基）などが好ましく、特にフェニル基、ピリジル基などが好適である。

前記式中、 $R^{3a}$ は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。

$R^{3a}$ で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

- 5 該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

- 10  $R^{3a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、前記した $R^{2a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族炭化水素基」と同様のもの等が挙げられ、好ましくは例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール等、更に好ましくは $C_{6-10}$ アリール等（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等）等である。 $R^{3a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「置換基」としては、前記した $R^{2a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の置換基と同様のもの等が挙げられる。

- 20  $R^{3a}$ としては、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基が好ましく、なかでも1または2個の $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチルなど）または $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基などが好ましく、特に1または2個の $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル基（例、3-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニルなど）などが好適である。

前記式中、 $X^a$ は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を示す。

- 25  $X^a$ で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO<sub>2</sub>が挙げられる。

$X^a$ として好ましくは、酸化されていてもよい硫黄原子である。更に好ましくはSである。

前記式中、 $Y^a$ は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式  $NR^{4a}$ （式中、 $R^{4a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル

基を示す)を示す。

$Y^a$ で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO<sub>2</sub>が挙げられる。

$R^{4a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記 $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、なかでも、メチル、エチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基、特にメチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましい。

$R^{4a}$ で示される「アシル基」としては、例えば前記 $R^{1a}$ で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

10  $Y^a$ としては、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式  $NR^{4a}$  (式中、 $R^{4a}$ は前記と同意義を示す) で表される基などが好ましく、なかでも酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式  $NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$ は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基) で表される基などが好ましく、さらには酸素原子、S、SO<sub>2</sub>、NH、N(CH<sub>3</sub>)などが好ましく特にOまたはNHが好適である。

15 前記式中、 $Z^a$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。

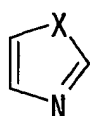
$Z^a$ で表される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えばC<sub>1-15</sub>アルキレン基 (例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等、好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキレン等)、C<sub>2-16</sub>アルケニレン基 (例えばビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等)、C<sub>2-16</sub>アルキニレン基 (エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等) 等が挙げられ、好ましくはC<sub>1-15</sub>アルキレン基、特に好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキレン基等である。 $Z^a$ で表される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

$Z^a$ としては、C<sub>1-3</sub>アルキル (例、メチル)、オキソなどの置換基を有してい

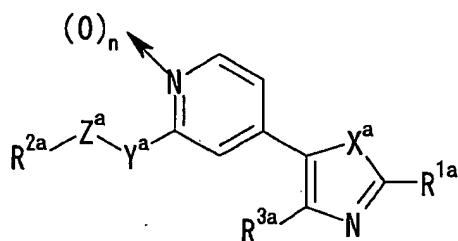
てもよい低級アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレンなどの $C_{1-6}$ アルキレン基、特に $C_{1-3}$ アルキレン基）が好ましく、なかでもオキソを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレンなどの $C_{1-3}$ アルキレン基、特にメチレン）が好適である。

- 5 より具体的には、 $Z^a$ としては $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、 $-CH(CH_3)-$ などが用いられ、特に $-CH_2-$ 、 $-CO-$ などが好適である。

化合物（II）中の窒素原子はN-オキシド化されていてもよい。例えば式



- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環の5位に置換している4-ピリジル基の構成原子としての窒素原子はN-オキシド化されていてもよく、化合物（II）としては、例えば式



- 15 〔式中、 $n$ は0又は1を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩等が好ましい。

化合物（II）としては、例えば、次の（A）～（F）に示す化合物などが好ましく用いられる。

- 20 （A） $R^{1a}$ が置換基を有していてもよいアミノ基、 $R^{2a}$ が置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、 $R^{3a}$ が置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、 $X$ が硫黄原子、 $Y$ が酸素原子又は式 $NR^{4a}$ （式中、 $R^{4a}$ は前記と同意義を示す）で表される基又は（及び） $Z$ が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である化合物（II）。

（B） $R^{1a}$ が（i） $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル

などの  $C_{1-4}$  アルキル基)、

(ii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオ)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル) およびハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子) から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基) または

- 5 (iii) 式  $-(C=O)-R^{5a'}$  [式中、 $R^{5a'}$  は①  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル基)、②  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基) または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環基 (例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の複素環基) を示す] で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基;
- 10

- $R^{2a}$  がハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子) もしくは  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基、ナフチル基)、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の芳香族複素環基 (例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 6 員の芳香族複素環基);
- 15

- $R^{3a}$  が 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル) または  $C_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ) で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (特に、フェニル基);
- 20  $X^a$  が硫黄原子;

$Y^a$  が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基) で表される基 (特に、酸素原子、S、 $SO_2$ 、NH、N( $CH_3$ ) など);

- 25  $Z^a$  がオキソまたは  $C_{1-6}$  アルキル (例、メチルなどの  $C_{1-3}$  アルキル) を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基 (特に、 $C_{1-3}$  アルキレン基) または結合手である化合物 (II)。

(C)  $R^{1a}$  が式  $-(C=O)-R^{5a''}$  [式中、 $R^{5a''}$  は①  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル基) または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれ

る1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基）を示す〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

- 5  $R^{2a}$ が $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基）または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基）；

- 10  $R^{3a}$ が1または2個の $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル）または $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（特に、フェニル基）；  
 $X^a$ が硫黄原子；

$Y^a$ がO、NHまたはS；

- $Z^a$ が結合手またはオキソを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基（特に、オキソを有していてもよいメチレン、エチレンなどの $C_{1-3}$ アルキレン基）である化合物（II）。
- 15

（D）参考例D 1～79で製造される化合物（II）。

（E）[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例D化合物1）、

- 20 N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（参考例D化合物2）、

N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド（参考例D化合物3）、

- N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（参考例D化合物4）、
- 25

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド（参考例D化合物5）、

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン（参考例D化合物6）、

- N- [4- [2-アミノ-4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド塩酸塩 (参考例D化合物7)、
- N- [4- [2-アミノ-4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンジルアミン二塩酸塩 (参考例D化合物8)。
- 5 (F) N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例D化合物9)、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例D化合物10)、
- N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物13)、
- 10 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物14)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-2)、
- 15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-3)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-4)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-6)、
- 20 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-1)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-2)、
- 25 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (参考例D化合物16-3)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -4-フェニルブチルアミド (参考例D化合物16-5)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ



- ジル] ベンズアミド (参考例D化合物 16-7)、  
 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ  
 ジル]-3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 16-8)、  
 N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ  
 5 ル] ベンズアミド (参考例D化合物 16-9)、  
 N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ  
 ル]-3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 16-10)、  
 N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5  
 -イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物 16-11)、  
 10 N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5  
 -イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 16-12)、  
 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-  
 5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物 16-15)、  
 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-  
 15 5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 16-1  
 6)、  
 N-ベンジル-N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]  
 -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-2)、  
 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ  
 20 ル]-N-(2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-3)、  
 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ  
 ル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-4)、  
 N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イ  
 ル]-2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-5)、  
 25 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ  
 ジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-6)、  
 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ  
 ジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-7)、  
 N-ベンジル-N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]

- 2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-8)、  
N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ  
ル]-N-(2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-9)、  
N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ  
5 ル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-10)、  
N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-  
チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-17)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-  
5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 19-  
10 18)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-  
5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-  
19)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チア  
15 ザール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物 20)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チア  
ゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド(参考例D化合物 21-1)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チア  
ゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物 2  
20 1-2)、  
N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-  
1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 21-5)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チア  
ゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合  
25 物 21-6)、  
N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チア  
ゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物  
25-1)、  
N-(4-フルオロベンジル)-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスル

ホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アミン(参考例D化合物25-2)。

化合物(II)の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

- 5 金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩
- 10 が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。
- 15

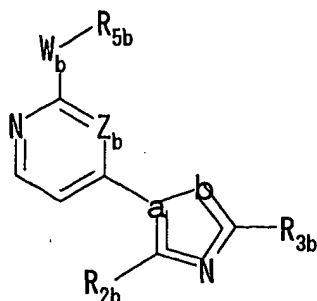
- このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基
- 20 を有する場合にはアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等)等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。
- 25

化合物(II)又はその塩は、WO00/64894号公報に記載の方法に従って製造することができる。

上記式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^a$ 、 $Y^a$ および $Z^a$ は、それぞれWO00/64894号公報に記載の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ に対応する。

## 〔化合物 (III)〕

式



〔式中、aはNまたはCを；

5      bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

＝はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結合または二重結合を；

Z<sub>b</sub>はNまたはCHを；

10      W<sub>b</sub>は-NR<sub>6b</sub>-Y<sub>b</sub>- (R<sub>6b</sub>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7-19</sub>アラルキル基またはC<sub>4-19</sub>ヘテロアラルキル基を、-Y<sub>b</sub>-はC<sub>1-4</sub>アルキレン基または結合手を示す)、-O-または-S-を；

15      R<sub>2b</sub>はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノおよびモノ-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてもよい) を；

20      R<sub>3b</sub>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-4</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-18</sub>ヘテロシクロアルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基または-CH=N-NH-C(NH)NH<sub>2</sub> (前記のC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-4</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-18</sub>ヘテロシクロアルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基または-CH=N-NH-C(NH)NH<sub>2</sub>は、それぞれヒドロキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルも

しくはC<sub>1-8</sub>アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ- C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい）を；

- 5 R<sub>5b</sub>はC<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基またはC<sub>3-12</sub>シクロアルキル基（それぞれC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ- C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換
- 10 されていてもよい）を示す。〕で表される化合物又はその塩。

化合物(III)又はその塩は、WO 00/63204号公報に従って製造することができ、具体的には実施例で製造されている化合物を使用することができる。

- 上記式中、R<sub>2b</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>5b</sub>、R<sub>6b</sub>、Z<sub>b</sub>およびW<sub>b</sub>は、それぞれWO 00/63204号公報、第1頁～第2頁に記載のR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、ZおよびWに
- 15 対応する。

- 上記化合物(I)～(III)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)～(III)に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)～(III)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)～(III)に変化する化合物をい
- 20 う。化合物(I)～(III)のプロドラッグとしては、化合物(I)～(III)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物(I)～(III)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；化合物(I)～(III)の水酸基がア
- 25 シル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物(I)～(III)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物(I)～(III)のカルボキシル基がエステル化、アミド

化された化合物（例、化合物（I）～（III）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）～（III）から製造することができる。

また、化合物（I）～（III）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）～（III）に変化するものであってもよい。

その他、本発明に用いられるp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬としては、WO98/57966、WO98/56377、WO98/25619、WO98/07425、WO98/06715、US5739143、WO97/35855、WO97/33883、WO97/32583、WO97/25048、WO97/25046、WO96/10143、WO96/21654、WO95/07922、WO2000/09525、WO99/17776、WO99/01131、WO98/28292、WO97/25047、WO97/25045、US5658903、WO96/21452、WO99/18942、US5756499、US5864036、US6046208、US5716955、US5811549、US5670527、US5969184、WO2000/31072、WO2000/31063、WO2000/20402、WO2000/18738、WO2000/17175、WO2000/12497、WO2000/12074、WO2000/07991、WO2000/07980、WO2000/02561、US6096711、WO99/64400、WO99/61440、WO99/59959、WO99/58523、WO99/58502、WO99/57101、WO99/32111、WO99/32110、WO99/26657、WO99/20624、WO99/18942、WO99/15164、WO99/00357、WO98/52940、WO98/52937、WO98/52

5 58、WO98/06715、WO97/22256、WO96/21452、  
WO2000/43366、WO2000/42003、WO2000/420  
02、WO2000/41698、WO2000/41505、WO2000/  
40243、WO2000/34303、WO2000/25791、WO20  
5 00/17204、WO2000/10563、US6080546、WO99  
/61426、WO99/32463、WO99/32121、WO99/17  
776、WO98/28292、WO98/27098、WO98/25619、  
WO98/20868、WO97/35855、WO97/32583、WO9  
7/25048、WO97/25047、WO97/25046、WO97/2  
10 5045、US5658903、WO96/40143、WO96/21654、  
WO2000/55153、WO2000/55120、WO2000/262  
09、US6046208、US5756499、US5864036、特開2  
000-86657、WO99/59960、WO99/21859、WO99  
/03837、WO99/01449、WO99/01136、WO、WO9  
15 9/01130、US5905089、WO98/57966、WO98/52  
941、WO98/47899、WO98/07425、WO97/33883、  
WO2000/42213、WO99/58128、WO2000/04025、  
WO2000/40235、WO2000/31106、WO97/46228、  
WO2000/59904、WO2000/42003、WO2000/420  
20 02、WO2000/41698、WO2000/10563、WO99/61  
426、WO99/32463、US6002008、WO98/43960、  
WO98/27098、WO97/35856、WO97/35855、WO9  
6/22985、特開昭61-145167号公報などに記載されている化合物  
なども用いられる。

25 本願明細書では、上記のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF  
- $\alpha$ 阻害薬を含めて、本発明の化合物と略記する場合がある。

本発明で用いられる化合物（I）～（III）等のp38MAPキナーゼ阻害薬ま  
たは（および）TNF- $\alpha$ 阻害薬は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、T  
NF- $\alpha$ 阻害作用（TNF- $\alpha$ 産生阻害作用、TNF- $\alpha$ 作用阻害作用）、インタ

ーロイキン-1 (IL-1) 阻害作用、インターロイキン-6 (IL-6) 阻害作用、ホスホジエステラーゼ IV (PDE IV) 阻害作用等を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品、p38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- $\alpha$  産生阻害剤、IL-1 阻害剤、IL-6 阻害剤、PDE IV 阻害剤等として有用である。

本発明で用いられる化合物 (I) ~ (III) 等の p38MAPキナーゼ阻害薬または (および) TNF- $\alpha$  阻害薬は、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等) に対して、優れた p38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$  阻害作用を示し、(経口) 吸収性、(代謝) 安定性等にも優れるため、p38MAPキナーゼ関連疾患や TNF- $\alpha$  産生関連疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患 (例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)、アトピー性皮膚炎、炎症、炎症性眼疾患、アジソン病 (Addison's disease)、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病 (Crohn's disease)、乾せん、リウマチ、中枢神経障害 (例えば、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等)、神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、エイズ脳症)、髄膜炎、糖尿病、関節炎 (例、慢性関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎)、骨粗鬆症、毒血症 (例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群)、炎症性腸疾患 (例、クローン病、潰瘍性大腸炎)、炎症性肺疾患 (例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核)、あるいは悪液質 (例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群 (エイズ) による悪液質)、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染 (例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染)、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等、特に慢性関節リウマチ、変形性関節症等の予防・治療剤として用いることができる。

また、本発明で用いられる化合物 (I) ~ (III) 等の p38MAPキナーゼ阻



害薬または（および）TNF- $\alpha$ 阻害薬は、PDE IV阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、肥満、心不全等の予防・治療剤として用いることができる。

従って、本発明の化合物と、後記で説明する併用薬物とを組み合わせる薬は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$ 阻害作用（TNF- $\alpha$ 産生阻害作用、TNF- $\alpha$ 作用阻害作用）、IL-1阻害作用、IL-6阻害作用、PDE IV阻害作用等を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品、p38MAPキナーゼ阻害剤、TNF- $\alpha$ 産生阻害剤、IL-1阻害剤、IL-6阻害剤、PDE IV阻害剤等として有用である。

本発明の化合物と後記で説明する併用薬物とを組み合わせる本発明の医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$ 阻害作用を示し、（経口）吸収性、（代謝）安定性等にも優れるため、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- $\alpha$ 産生関連疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患（例、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、アトピー性皮膚炎、炎症、炎症性眼疾患、アジソン病（Addison's disease）、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病（Crohn's disease）、乾せん、リウマチ、中枢神経障害（例えば、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症等）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、エイズ脳症）、髄膜炎、糖尿病、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、滑膜炎）、骨粗鬆症、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群）、炎症性腸疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎）、炎症性肺疾患（例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核）、あるいは悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群（エイズ）による悪液質）、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染（例、サイトメガロウイルス、インフル

エンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染)、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等、特に慢性関節リウマチ、変形性関節症等の予防・治療剤として

5 用いることができる。

また、本発明の化合物と後記で説明する併用薬物とを組み合わせる本発明の医薬は、PDE IV阻害作用を有し、炎症に起因する疾患、例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、糖尿病、移植片対宿主疾患、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症、うつ病、脳血管閉塞

10 後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、肥満、心不全等の予防・治療剤として用いることができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物(以下、併用薬物と略記する場合がある)としては、例えば、以下のものが挙げられる。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

15 (i) Classical NSAIDs

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エビリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ベチジン、レボルファノール、オキシモルフォンまたはその塩など。

20

25

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬(COX-1選択的阻害薬、COX-2選択

的阻害薬など)

サリチル酸誘導体 (例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン)、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェンなど。

- 5 (iii) COX阻害と5-リボキシゲナーゼ阻害を併せ持つ薬物

ML-3000、p54(COX 阻害 & 5-リボキシゲナーゼ阻害)など。

(iv) Nitric oxide遊離型 NSAIDs

(2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

(i) 金製剤

- 10 Auranoфинなど。

(ii) ベニシラミン

D-ベニシラミン

(iii) スルファサラジン

(iv) 抗マラリア薬

- 15 クロロキンなど。

(v) ピリミジン合成阻害薬

レフルノマイドなど。

(vi) プログラフ

(3) 抗サイトカイン薬

- 20 (I) タンパク質製剤

(i) TNF阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- $\alpha$ 、可溶性 TNF- $\alpha$ 受容体、TNF- $\alpha$ 結合蛋白、抗 TNF- $\alpha$ 抗体など。

(ii) インターロイキン-1阻害薬

- 25 アナキンラ(インターロイキン-1 受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体など。

(iii) インターロイキン-6阻害薬

MRA (抗インターロイキン-6 受容体抗体)、抗インターロイキン-6 抗体など。

(iv) インターロイキン-10薬

インターロイキン-10など。

(v) インターロイキン-12阻害薬

抗インターロイキン-12抗体など。

(vi) インターフェロン- $\alpha$ および- $\gamma$ 阻害、およびTNF- $\alpha$ 阻害を併せ持つ

5 薬物 (ポリクローナル抗体)

AGT-1

(II) 非タンパク質製剤

(i) MAPキナーゼ阻害薬

PD-98059 など。

10 (ii) 遺伝子調節薬

SP-100030、NF- $\kappa$ , NF- $\kappa$ B, IKK-1, IKK-2, AP-1 などシグナル伝達に関係する分子の阻害薬など。

(iii) サイトカイン産生抑制薬

T-614、SR-31747、ソナチモドなど。

15 (iv) TNF- $\alpha$ 変換酵素阻害薬

(v) インターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素阻害薬

HMR3480/VX-740 など。

(vi) インターロイキン-6拮抗薬

SANT-7 など。

20 (vii) インターロイキン-8阻害薬

IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬など。

(viii) ケモカイン拮抗薬

MCP-1拮抗薬など。

(ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬

25 デニロイキン、ディフチトックスなど。

(x) Therapeutic vaccines

TNF- $\alpha$ ワクチンなど。

(xi) 遺伝子治療薬

インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容

体、可溶性 TNF- $\alpha$  受容体など抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物

ISIS-104838 など。

5 (4) 免疫調節薬 (免疫抑制薬)

(i) T細胞分化調節薬

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (特開平7-118266号公報)

10 (ii) その他

メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド、デヒドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、グスベリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

15

(5) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

20

(6) c-Jun N末端キナーゼ (JNK) 阻害薬

WO00/35906、WO00/35909、WO00/35921、WO00/64872またはWO00/75118に記載の化合物など。

(7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

25 エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ベリンドプリルなど。

(8) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル (TCV-116)、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタンなど。

## (9) 利尿薬

ヒドロクロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、インダパミド、ベン  
ドロフルアジド、シクロベンチアジドなど。

## (10) 強心薬

5 ジゴキシン、ドブタミンなど。

(11)  $\beta$ 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロールなど。

## (12) Ca感受性増強薬

MCC-135など。

10 (13) Caチャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミルなど。

## (14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリンなど。

## (15) HMG-CoA還元酵素阻害薬

15 アトロバスタチン、シンバスタチンなど。

## (16) 避妊薬

## (i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体 (プロゲステロン、 $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステ  
ロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチス  
20 テロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンド  
ロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノ  
ジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エ  
トノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、  
酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-52  
25 5、EMM-310525) あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはそ  
の誘導体 (エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシ  
ピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンター  
ト、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプ  
ロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、

エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール) との合剤など。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628 など。

(iii) 殺精子薬

5 ウシエルセルなど。

(17) その他

(i) T細胞阻害薬

IR-501 (T細胞受容体ペプチド) など。

(ii) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMP DH) 阻害薬

10 マイコフェノレート モフェチル、VX-497 など。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1 など。

(iv) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

15 (vi) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP s) 阻害薬

BB-3644、CGS-27023A、Bay-12-9566、KB-R7785、L-758354、POL-641 など。

(vii) グルコースー6ーリン酸脱水素酵素阻害薬

CBF-BS2 など。

(viii) Hydroortate 脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬

20 (ix) ホスホジエステラーゼ IV (PDE IV) 阻害薬

CG-1088 など。

(x) ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 阻害薬

(xi) iNOS 阻害薬

NOX-200 など。

25 (xii) Microtubule 刺激薬

バクリタキセルなど。

(xiii) Microtubule 阻害薬

リユーマコンなど。

(xiv) MHCクラス II 拮抗薬

ZD-2315 など。

(xv) Prostacyclin 作働薬

イロプロストなど。

(xvi) CD 4 拮抗薬

5 4162W94、ケリキシマブなど。

(xvii) CD 2 3 拮抗薬

(xviii) LTB 4 受容体拮抗薬

CGS-25019C など。

(xix) 5-リボキシゲナーゼ阻害薬

10 ジリユートンなど。

(xx) コリンエステラーゼ阻害薬

ガラントミンなど。

(xxi) チロシンキナーゼ阻害薬

YT-146 など。

15 (xxii) カレプシンB阻害薬

(xxiii) Adenosine deaminase 阻害薬

ペントスタチンなど。

(xxiv) 骨形成刺激薬

20 (2R, 4S) - ( - ) - N - [ 4 - ( ジエトキシホスホリルメチル ) フェニ  
ル ] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 7, 8 - メチレンジオキシ  
- 5 - オキソ - 3 - ベンゾチエピン - 2 - カルボキサミドまたはその塩 ( 特開平  
8 - 231659 ) など。

(xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬

TMC-2A など。

25 (xxvi) TRK-530、TOK-8801

(xxvii) コラーゲン作働薬

AI-200 など。

(xxviii) Capsaicin クリーム

(xxix) ヒアルロン酸誘導体



シンビスク(hylan G-F 20)、オルソビスクなど。

(xxx) 硫酸グルコサミン

(xxxi) アミプリローゼ

上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物

- 5 質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧利尿薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

#### (1) 抗菌薬

##### 15 ①サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

##### ②キノリン系抗菌薬

- ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフ  
20 ロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

##### ③抗結核薬

- イソニアジド、エタンブトール(塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸  
(パラアミノサリチル酸カルシウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナ  
25 ミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

##### ④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

##### ⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど。

## ⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

## 5 ⑦抗スピロヘータ薬

## ⑧抗生物質

- 塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、
- 10 ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフトラム、セフロキシム、セフォチラム、セフォチラムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトジジウム、セフピラミド、
- 15 セフスロジン、セフメノキシム、セフボドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、
- 20 グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス(J. Antibiotics), 38, 877-885(1985)〕、アゾール系化合物〔2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシー1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-
- 25 -[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕など。

## (2) 抗真菌薬

①ポリエチレン系抗生物質(例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)

- ②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど
- ③シトシン代謝拮抗薬（例、フルシトシン）
- ④イミダゾール誘導体（例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール）
- 5 ⑤トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾール）
- ⑥チオカルバミン酸誘導体（例、トリナフトール）など。

### （３）抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

### 10 （４）鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロベラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロベトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チベピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

### 20 （５）鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウムなど。

### （６）麻酔薬

#### （６－１）局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸プピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ

安息香酸エチル、オキセサゼインなど。

(6-2) 全身麻酔薬

①吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

- 5 ②静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ペントバルビタール) など。

(7) 抗潰瘍薬

- 10 塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

(8) 不整脈治療薬

- ①ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン)、
- 15 ② $\beta$ 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ピソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、
- ③カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロン)、
- ④カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼム) など。

20 (9) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルビド、アミノフィリンなど。

25 (10) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテイン C、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビン III、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウム、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩

酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

(11) 精神安定薬

- ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、  
5 オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

(12) 抗精神病薬

- 塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリ  
ダジン、マレイン酸ベルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸ブ  
10 ロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリ  
ドール、フロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカブラミン、ス  
ルピリド、ゾテピンなど。

(13) 抗腫瘍薬

- 6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、プレオマイシン、  
15 メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、  
アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウ  
ラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナ  
ン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソル  
ビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸プレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸  
20 ピンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミ  
ド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチ  
ン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビ  
ン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストス  
テロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リュ  
25 ープロレリン、酢酸ブセレリンなど。

(14) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロ  
ポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューテ  
イカル・ブレティン (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (19

90))、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウムなど。

(15) 筋弛緩薬

- 5     プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エベリゾン、チザニジンなど。

(16) 抗てんかん薬

- 10    フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

(17) 抗うつ薬

- 15    イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

(18) 抗アレルギー薬

- 20    ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリベレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダストなど。

(19) 強心薬

- 25    トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドバミン、ドブタミン、デノバミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

(20) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

## (21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

## (22) 降圧利尿薬

- ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、  
5 クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピンなど。

## (23) 糖尿病治療薬

トルブタミド、クロルプロバミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、グリミジン、グリブジド、フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミンなど。

## 10 (24) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

## (25) 脂溶性ビタミン薬

- ①ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびバルミチン酸レチノール  
②ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>  
15 ③ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸dl- $\alpha$ -トコフェロール  
④ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>  
⑤葉酸（ビタミンM）など。

## (26) ビタミン誘導体

- 20 ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など。

## (27) 抗喘息薬

- 25 塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシブレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラ

スト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾンなど。

5 (28) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

(29) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

(30) アレルギー性鼻炎治療薬

- 10 クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

(31) 昇圧薬

- 15 ドパミン、ドブタミン、デノバミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

(32) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など。

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

- 20 (1) 本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、  
(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、  
(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療  
25 期間を長く設定することができる、  
(4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、  
(5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。



本明細書では、本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせる医療を、「本発明の併用剤」と呼ぶ場合がある。

- 本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、滑膜切除術後、Prosorba column を用いた治療後、単核細胞治療法を用いた後などに、本発明の併用剤を用いることもできる。併用薬物の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。
- 10 本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、
- (1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。
- 15 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与
- 20 することができる。
- 25

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、

溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーン  
5 ターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、  
10 ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

15 溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が  
20 挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビ  
25 ニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等

が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 1 ないし 99.99 重量%、好ましくは約 10 ないし 90 重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン (Tween) 80 (アトラスパウダー社製、米国)、HCO 60 (日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど)、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート 80、マクロゴール等）、可溶化剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及びその

アルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

- 10 経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール
- 15 6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツ
- 20 イーン 80、ブルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

- 25 例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固体状、半固体状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプソル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、あるい

は植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニル重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

- 5 上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好まし

- 10 い。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤お

15 よびその調製について具体的に示す。

〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

- 20 該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

- 25 注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴ

- ール等)、可溶剤(グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(塩化ナトリウム、塩化カリウム等)、分散剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン)、pH調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等)、溶解剤(濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

- 10 注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

- 15 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

- 20 さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

## 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

- 25 被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチ

ルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w

/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約55~約40% (w/w)、さらに好ましくは約5~約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒 (例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等) を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核 (以下、単に核と称することがある) の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボリドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセ



ルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸

5 が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法

10 や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 $\mu$ mないし約1,500 $\mu$ mであるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又は

15 カルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに

20 好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## 25 II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが

挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約9  
5 0%（w/w）、好ましくは約5ないし約50%（w/w）、さらに好ましくは約5ないし35%（w/w）である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし  
10 約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルコール、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく  
15 用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パン  
20 コーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

25 被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担

体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95 w/w%、好ましくは約1～約60 w/w%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。

- 15 このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビ

- アゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど)、滑沢剤 (例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸 (例えば、アエロジル (日本アエロジル) )、界面活性剤 (例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤 (例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、矯味剤 (例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、
- 5 防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。
- 10

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

- 速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、
- 15 一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティカルグラニュレーター、万能練合機 (畑鉄工所製)、流動層造粒機 F D - 5 S (パウレック社製) 等を用いて混合しその後、湿式押し出し造
- 20 粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

- このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤 (例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等) に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。
- 25

### 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠 (フィルム) であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の化合物または併用薬物と賦

形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、

5 バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、

10 ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着

15 を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボボール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

20 い。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状

25 の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植

物性タンパク類；アラビアゴム、グアーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の

本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バツカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約1.0重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、化合物（I）の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、敗血症の患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の



種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約0.01~500mg、さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

- 5 本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分~1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

- 15 好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001~200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005~100mg/kgを1日量として経口投与する。

#### 実施例

- 本発明は、更に以下の参考例および実施例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はmol/mol%を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s: シングレット (singlet)  
25 d: ダブルレット (doublet)  
t: トリプレット (triplet)  
q: カルテット (quartet)  
dd: ダブルダブルレット (double doublet)  
ddd: ダブルダブルダブルレット (double double doublet)

dt : ダブルトリプレット (double triplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

5  $\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

$^1\text{H-NMR}$  : プロトン核磁気共鳴

Me : メチル

#### 参考例 A 1

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

- 10 ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて $\beta$ -ピコリン(20 g)を滴下した。温度を-10~0°Cに上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後
- 15 室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 20.8 g (収率 85 %)を得た。

融点 71-72°C。

#### 20 参考例 A 2

- 上記参考例 A 1 に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに、安息香酸エチル、3,4-ジメトキシ安息香酸エチル、3,4,5-トリメトキシ安息香酸エチル、4-(メトキシメトキシ)安息香酸エチル、4-フルオロ安息香酸エチル、4-エチル安息香酸エチル、3,4-メチレンジオキシ安息香酸エチル、5-インダニルカルボン酸メチル、5,6,7,
- 25 8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸メチル、1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボン酸メチル、2-ナフトエ酸メチルをそれぞれ用いて、下記の参考例 A 化合物 2-1~2-11 を合成した。

参考例 A 化合物 2-1 : 1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 44.5-45.5°C。

参考例A化合物 2-2:1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
融点 114-115°C。

参考例A化合物 2-3:2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン  
融点 104-105°C。

- 5 参考例A化合物 2-4:1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
融点 43-44°C。

参考例A化合物 2-5:1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 油状物。

- 10 参考例A化合物 2-6:1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点  
80-81°C。

参考例A化合物 2-7:1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
融点 98-99°C。

参考例A化合物 2-8:1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 55-56°C。

- 15 参考例A化合物 2-9:2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)  
エタノン 融点 65-66°C。

参考例A化合物 2-10:1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
融点 89-90°C。

- 20 参考例A化合物 2-11:1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 69-70°C。

参考例A 3

上記参考例A 2に準じ、 $\beta$ -ピコリンの代わりに $\alpha$ -ピコリン、 $\gamma$ -ピコリン、3,5-ルチジンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物 3-1~3-3を合成した。

- 25 参考例A化合物 3-1:1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 59-60°C。

参考例A化合物 3-2:1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン 融点  
77-78°C。

参考例A化合物 3-3:1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 109-110°C。

参考例A 4

## 1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いてγ-ピコリン(20 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 16.2 g (収率 66 %)を得た。

融点 103-104℃。

## 参考例 A 5

## 2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン

- ジイソプロピルアミン(20.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(180 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(90 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて3, 5-アルチジン(14 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、安息香酸エチル(9.8 g)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 10 g (収率 70 %)を得た。

融点 53-54℃。

## 参考例 A 6

- 25 2-ブromo-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン(6.9 g)を酢酸(36 mL)に溶かし、臭素(1.7 mL)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-エチルエーテルから再結晶して表題化合物 10 g(収率 89 %)を得た。

融点 188-195°C。

参考例 A 7

上記参考例 A 6 に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代  
わりに、1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-

- 5 (3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタ  
ノン、1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオ  
ロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン、1  
-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(4-ピリジル)  
エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(5-メチル-3-  
10 ピリジル)-1-フェニルエタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、  
1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(5-インダニル)  
-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチ  
ル)エタノン、1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2  
-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)  
15 エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例 A 化合物 7-1 ~ 7-17 を合成した。

参考例 A 化合物 7-1 : 2-ブロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素  
酸塩 融点 208-215°C。

参考例 A 化合物 7-2 : 2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)  
エタノン臭化水素酸塩 融点 191-193°C。

- 20 参考例 A 化合物 7-3 : 2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニ  
ル)エタノン臭化水素酸塩 融点 184-186°C。

参考例 A 化合物 7-4 : 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エ  
タノン臭化水素酸塩 未精製のまま次の反応に用いた。

- 参考例 A 化合物 7-5 : 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エ  
25 ノン臭化水素酸塩 融点 189-191°C。

参考例 A 化合物 7-6 : 2-ブロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素  
酸塩 融点 180-181°C。

参考例 A 化合物 7-7 : 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エ  
タノン臭化水素酸塩 融点 170-171°C。

参考例A化合物7-8:2-ブロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 230-232°C。

参考例A化合物7-9:2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 207-209°C。

- 5 参考例A化合物7-10:2-ブロモ-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩 融点 189-193°C。

参考例A化合物7-11:2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 145-146°C。

- 10 参考例A化合物7-12:2-ブロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 174-175°C。

参考例A化合物7-13:2-ブロモ-1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 177-178°C。

参考例A化合物7-14:2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン臭化水素酸塩 融点 160-162°C。

- 15 参考例A化合物7-15:1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-ブロモ-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 油状物。

参考例A化合物7-16:2-ブロモ-1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 197-199°C。

- 20 参考例A化合物7-17:2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171°C。

参考例A 8

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 25 チオウレア(0.52 g)のアセトニトリル(40 mL)懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(2.5 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.95 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、放冷後、析出結晶を濾取した。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、エタノール、エチルエーテルの順で洗い、乾燥した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランから再結晶して表題化合物1.5 g(収率90%)を得た。

融点 265-266°C。

## 参考例 A 9

N-メチル[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]  
アミン

- 5 N-メチルチオウレア(0.24 g)のアセトニトリル(18 mL)懸濁液に、2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 0.65 g (収率 85 %)を得た。

融点 158-159°C。

## 参考例 A 10

N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセト  
アミド

- 15 出発化合物に[(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用い、後述の参考例 A 23-128 と同様の方法にて表題化合物を得た。収率 82 %。

融点 208-210 °C。

## 参考例 A 11

- 20 2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 1-ピペラジンカルボチオアミド(0.39 g)のアセトニトリル(15 mL)溶液に、2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをピリジン(2 mL)に溶かし、氷冷して塩化アセチル(0.3 mL)を加え、室温で1時間放置した。反応液を氷水中にあげ、生成体を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一（酢酸エチル-メタノール=9:1）で精製して表題化合物 0.30 g（収率 28 %）を得た。

油状物。

#### 参考例 A 1 2

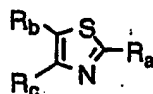
#### 5 [4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン塩酸塩

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(200 mg)を1%塩酸メタノール(3.2 mL)に溶解し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 180 mg（収率 80 %）を得た。

融点 145-150°C。

参考例 A 8 ~ 1 2 で得られた化合物の化学構造式を以下の表 1 に示す。

表 1



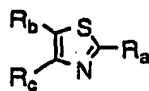
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物
8	-NH <sub>2</sub>			
9	-NHMe			
10	-NHCOMe			
11	-N $\begin{smallmatrix} \diagup \diagdown \end{smallmatrix}$ C(=O)Me			
12	-NH <sub>2</sub>			HCl



## 参考例 A 1 3

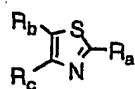
以下の表 2～表 7 に記載の参考例 A 化合物 1 3 - 1 ～ 1 3 - 1 0 2 を、参考例 A 8 ～ 1 2、特開昭 6 1 - 1 0 5 8 0 号公報及び U S P 4, 6 1 2, 3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

表 2



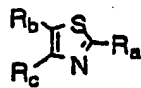
参考例 A 化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
13-1	-NHMe			168-169
13-2	-NH <sub>2</sub>			253-254
13-3	-NH <sub>2</sub>			240-241
13-4	-NH <sub>2</sub>			168-169
13-5	-NHMe			157-158
13-6	-NHMe			205-206
13-7	-NH <sub>2</sub>			266-268
13-8	-NHCOCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Me			201-202
13-9	-NHCOCH <sub>2</sub> COOMe			185-186
13-10	-NH <sub>2</sub>			236-237
13-11	-NHMe			215-216
13-12	-NHMe			214-215
13-13	-NH <sub>2</sub>			217-218
13-14	-NH <sub>2</sub>			282-284
13-15	-NH <sub>2</sub>			248-250
13-16	-NHMe			177-178
13-17	-N			130-131
13-18	-N			134-135

表 3



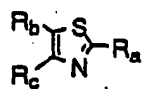
参考例 A 化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-19	-CH <sub>2</sub> Me			84-84.5
13-20	-CH <sub>2</sub> Me			59-60
13-21	-CH <sub>2</sub> Me			174-175
13-22	-Me			113-114
13-23	-CH <sub>2</sub> Me			83-84
13-24				135-136
13-25				104-105
13-26				96-98
13-27				195-196
13-28				211-213
13-29				280-282
13-30				100-101
13-31				92-93
13-32				111-112
13-33				264-265
13-34				245-246
13-35				247-248

表 4



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-36	-Me		HOOC-CH=CH-	208-209
13-37	-CH=CHCOOH			255-256
13-38	-C(=C(Me)COOH)			225-226
13-39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			143-144
13-40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			163-164
13-41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			134-135
13-42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			112-113
13-43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH			51-52
13-44	-NHCH <sub>2</sub> Me			154-155
13-45	-NHMe			187-188
13-46	-NHMe			124-125
13-47	-NHMe			191-192
13-48	-N(CH <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>			油状物
13-49	-NMe <sub>2</sub>			油状物
13-50	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
13-51	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
13-52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me			油状物
13-53	-CH <sub>2</sub> Me			油状物

表 5























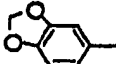

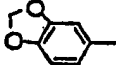

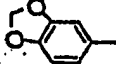

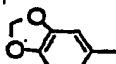










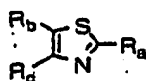
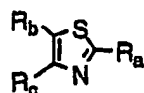
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-54			MeO- 	104-105
13-55	-CH <sub>2</sub> COOH			油状物
13-56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOMe			油状物
13-57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH			油状物
13-58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH		MeO-  MeO	油状物
13-59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH		MeO- 	油状物
13-60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH		MeO- 	油状物
13-61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO- 	油状物
13-62	-CHMe <sub>2</sub>		MeO- 	油状物
13-63	-NMe <sub>2</sub>			76-77
13-64	-N(CH <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>			97-98
13-65	-NHMe			234-235
13-66	-NMe <sub>2</sub>			144-145
13-67	-NHMe		MeO- 	146-147
13-68	-NHMe			153-154
13-69	-NHMe		F- 	205-206
13-70	-NHMe		Cl- 	224-225
13-71	-NHMe		Br- 	206-207

表 6



参考例 A 化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
13-72	-NHMe				191-192
13-73	-NHMe				168-169
13-74	-NHMe				172-173
13-75	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		MeO-		126-127
13-76	-N-		MeO-		222-223
13-77	-		MeO-		132-133
13-78	-		MeO-		90-91
13-79	-		MeO-		148-149
13-80	-		MeO-		180-181
13-81	-		F-		240-241
13-82	-				258-259
13-83	-NMe <sub>2</sub>				85-86
13-84	-N(CH <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>				56-57
13-85	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		MeO-		油状物
13-86	-CH <sub>2</sub> NHMe		MeO-		油状物
13-87	-NHCOMe		MeO-	HCl	214-217
13-88	-NHCOMe		MeO-		228-231
13-89	-NHCOMe		MeO-	HCl	275-278
13-90	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			HCl	248-251

表 7



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-91	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		MeO-	196-199
13-92	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		MeO-	213-216
13-93	-NH <sub>2</sub>		Me(H <sub>2</sub> C) <sub>3</sub> O-	212-215
13-94	-NHCOMe		Me(H <sub>2</sub> C) <sub>3</sub> O-	230-233
13-95	-NH <sub>2</sub>		-O-	186-189
13-96	-NHCOMe		MeOCO-	230-234
13-97	-NHCO-		MeO-	275-278
13-98	-NHCOMe		HO-	287-292
13-99	-NMeCOMe		MeO-	169-172
13-100	-NHCOMe			222-224
13-101	-NHCOMe		F-	175-178
13-102	-N=CHNMe <sub>2</sub>			118-120

## 参考例 A 1 4

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

5    プロピレンイミン(12.3 mL)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 1N-水酸化  
 ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に 0°Cで 4-クロロベンゾイルクロリド(2  
 5 g)を滴下した。滴下終了後、更に 30 分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽  
 出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 24.9 g(収率 89 %)を得た。  
 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.15 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.  
 51-2.66 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

## 10    参考例 A 1 5

参考例 A 1 4 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベン  
 ゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3  
 -メチルベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイ  
 ルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-エチルベンゾイルクロリド、4-  
 15 (1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロ  
 リド、4-プロピルベンゾイルクロリド、4-ブチルベンゾイルクロリド、4-ヘキシ  
 ルベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド、4-トリフ  
 ルオロメチルベンゾイルクロリド、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド、3,4-ジ  
 20 メチルベンゾイルクロリド、3,5-ジメチルベンゾイルクロリド、3,4-メチレンジ  
 オキシベンゾイルクロリド、2-ナフトイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロ  
 リド、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、  
 下記の参考例 A 化合物 1 5 - 1 ~ 1 5 - 2 2 を合成した。

参考例 A 化合物 1 5 - 1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン  
 油状物。

25     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.17 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.  
 53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8.1, 7.7$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.$   
 2, 1.5 Hz), 7.90 (1H, dt,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=2.2, 1.5$  H  
 z).

参考例 A 化合物 1 5 - 2 : N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン



油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.53 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.56-2.68 (1H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

5 参考例A化合物 15-3 : N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.08 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.43-2.57 (5H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=7.7$  Hz).

10 参考例A化合物 15-4 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例A化合物 15-5 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

15 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).

参考例A化合物 15-6 : N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

20 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.10 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.50 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m).

参考例A化合物 15-7 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

25 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.6, 1.1$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4, 7.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=2.6, 1.5$  Hz), 7.63 (1H, ddd,  $J=7.3, 1.5, 1.1$  Hz).

参考例A化合物 15-8 : N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.13 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 7.28  
5 (2H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J=7.7$  Hz).

参考例A化合物 15-9 : N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28 (6H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.40 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.13 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 7.31 (2H, d,  
10  $J=8.2$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=8.2$  Hz).

参考例A化合物 15-10 : N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

プロピレンイミン(11 mL, 0.14 mol) のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 2N-水酸化ナトリウム水溶液(70 mL)に加えた。この混合物に 0°Cで 4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド(25 g, 0.13 mol)を滴下した。滴下終了後、更に 30  
15 分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 27 g(0.13 mol, 収率 99 %)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (9H, s), 1.41 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).  
20

参考例A化合物 15-11 : N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.12 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).  
25

参考例A化合物 15-12 : N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.26-1.47 (5H, m), 1.54-1.7

3 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51 -2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例A化合物 15-13 : N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (3H, t, J= 6.6 Hz), 1.24-1.38 (6H, m), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.56 -1.68 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51 -2.61 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例A化合物 15-14 : N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレン  
10 イミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.29 (2H, d, J= 9.0 Hz), 8.08 (2H, d, J= 9.0 Hz).

参考例A化合物 15-15 : N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイ  
15 ミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.19 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.54-2.70 (2H, m), 7.73 (2H, d, J= 8.0 Hz), 8.13 (2H, d, J= 8.0 Hz).

参考例A化合物 15-16 : N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン  
20 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J= 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz).

参考例A化合物 15-17 : N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン  
25 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.32 (6H, s), 2.49-2.61 (2H, m), 7.21 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 7.7, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J= 1.8 Hz).

参考例A化合物 15-18 : N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

3,5-ジメチル安息香酸(25 g, 0.17 mol)とジメチルホルムアミド(0.1 mL)を 0°C で塩化チオニル(50 mL)に加えた。混合物を 2 時間加熱還流させた。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、残さにトルエン(50 mL)を加えた。トルエンを減圧下で留去し、油状の 3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを得た。プロピレンイミン(14

5 mL, 0.18 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液(180 mL)に加えた。この混合物に 0°C で 3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを滴下した。滴下終了後、更に 30 分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 31 g(0.16 mol, 収率 99%)を得た。油状物。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.13 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 2.37 (6H, s), 2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

参考例 A 化合物 15-19: N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, d,  $J = 4.9$  Hz), 2.11 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz), 2.48-2.64 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz).

参考例 A 化合物 15-20: N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン

油状物。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.22 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.57-2.84 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.06 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 8.59 (1H, s).

参考例 A 化合物 15-21: N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, d,  $J = 5.2$  Hz), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

参考例 A 化合物 15-22: N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 1.54 -1.68 (2H, m), 1.73-2.06 (6H, m), 2.11 (1H, d, J = 3.3 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 6.90 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz).

## 5 参考例 A 1 6

### 1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- ジイソプロピルアミン(15 mL)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン(20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-10℃で滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して表題化合物 16 g(収率 71 %)を得た。
- 油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.28 -7.39 (1H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

## 参考例 A 1 7

- 20 参考例 A 1 6 に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、
- 25

N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

- 5 をそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物17-1～17-21を合成した。

参考例A化合物17-1 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 79-80°C。

参考例A化合物17-2 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 93-94°C。

- 10 参考例A化合物17-3 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.48 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J=6.2$  Hz),

7.24-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.56 (2H, d,  $J=6.2$  Hz).

参考例A化合物17-4 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- 15 融点 115-116°C。

参考例A化合物17-5 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111°C。

参考例A化合物17-6 : 1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.50 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.3, 1.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=7.7, 1.8$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J=5.9$  Hz).

参考例A化合物17-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
油状物。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.14 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.6, 1.1$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=8.1, 7.7$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=2.6, 1.5$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=7.7, 1.5, 1.1$  Hz), 8.57 (2H, d,  $J=6.2$  Hz).

参考例A化合物17-8 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89°C。

参考例A化合物 17-9:1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 86-88°C。

- 5 参考例A化合物 17-10:1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (9.

- 10 3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン(22 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 11 g(収率 43 %)を得た。

融点 75-76°C。

参考例A化合物 17-11:1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 71-72°C。

- 20 参考例A化合物 17-12:1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 41-43°C。

参考例A化合物 17-13:1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 57-58°C。

参考例A化合物 17-14:2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン

- 25

融点 65-66°C。

参考例A化合物 17-15:2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン

融点 94-95°C。

参考例A化合物 17-16:1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111°C。

参考例A化合物 17-17:1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

5 融点 81-83°C。

参考例A化合物 17-18

1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン(19 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30°Cで滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 13 g(収率 58 %)を得た。

15 融点 90-91°C。

参考例A化合物 17-19:1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

20 融点 126-127°C。

参考例A化合物 17-20:1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 114-115°C。

参考例A化合物 17-21:1-(3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

25 融点 87-89°C。

参考例A 18

参考例A 17に準じ、γ-ピコリンの代わりにβ-ピコリンを用いて、下記の参考例A化合物 18-1~18-9を合成した。

参考例A化合物 18-1:1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン



油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.28 (2H, s), 7.18-7.49 (5H, m), 7.59-7.67 (1H, m),  
8.47-8.56 (2H, m).

参考例A化合物 18-2 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.29 (2H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.90 (1H, dt,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=1.8, 1.5$  Hz), 8.49-8.57 (2H, m).

参考例A化合物 18-3 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.27 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.46-8.53 (2H, m).

参考例A化合物 18-4 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.18-7.47 (5H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例A化合物 18-5 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.17-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m).

20 参考例A化合物 18-6 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

融点 72-74°C。

参考例A化合物 18-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.14 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.6, 1.8$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=7.3, 4.8$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J=8.1, 7.7$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=2.6, 1.8$  Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 8.50-8.55 (2H, m).

参考例A化合物 18-8 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)

エタノン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (9H, s), 4.28 (2H, s), 7.22 -7.31 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 -7.65 (1H, m), 7.96 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.48 -8.55 (2H, m).

参考例A化合物 18-9 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.38 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.24 -7.30 (2H, m), 7.58 -7.63 (3H, m), 8.50 -8.52 (2H, m).

参考例A 19

参考例A 1に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに4-ジメチルアミノ安息香酸エチルを用いて、下記の参考例A化合物 19を合成した。

参考例A化合物 19 : 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
融点 189-192°C。

参考例A 20

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

15 ジイソプロピルアミン (29 mL) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を-78 °Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(140 mL)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (21 g) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-10°Cで 30 分間かき混ぜた。反応溶液を-78°Cに冷却し N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン(36  
20 g)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 28 g(収率 66 %)を得た。

融点 90-91 °C。

25 参考例A 21

4-(メチルチオ)チオベンズアミド

4-メチルチオベンゾニトリル (12 g) を 4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (130 mL) に溶かした。この溶液にジチオリン酸 0,0-ジエチル (15 mL) を加え、混合物を室温で 22 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで

抽出した。不溶物を濾過した後、濾液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 10 g (収率 67 %) を得た。

融点 176-178 °C。

## 5 参考例 A 2 2

参考例 A 6 に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジ  
10 ル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジ  
15 ル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジ  
20 ル)エタノン、1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メ  
25 トキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例 A 化

合物 22-1 ~ 22-33 を合成した。

参考例A化合物 22-1 : 2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタ  
ノン臭化水素酸塩

融点 88-90°C。

5 参考例A化合物 22-2 : 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタ  
ノン臭化水素酸塩

融点 164-166°C

参考例A化合物 22-3 : 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタ  
ノン臭化水素酸塩

10 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 22-4 : 2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタ  
ノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 22-5 : 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタ  
15 ノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 22-6 : 2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタ  
ノン臭化水素酸塩

融点 96-98°C。

20 参考例A化合物 22-7 : 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エ  
タノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 22-8 : 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3  
-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

25 融点 190-194°C。

参考例A化合物 22-9 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)  
エタノン臭化水素酸塩

融点 195-197°C。

参考例A化合物 22-10 : 2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

タノン臭化水素酸塩

融点 157-159°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 1 : 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

タノン臭化水素酸塩

5 融点 178-181°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 2 : 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

タノン臭化水素酸塩

融点 189-193°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 3 : 2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

10 タノン臭化水素酸塩

融点 183-186°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 4 : 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

タノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

15 参考例A化合物 2 2 - 1 5 : 2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

タノン臭化水素酸塩

融点 111-113°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 6 : 2-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)

エタノン臭化水素酸塩

20 融点 168-171°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 7 : 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)

エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 2 2 - 1 8 : 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ

25 タノン臭化水素酸塩

融点 170-173°C。

参考例A化合物 2 2 - 1 9 : 2-ブロモ-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-

ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 185-188°C。

参考例A化合物 22-20 : 2-ブromo-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン(10 g, 39 mmol)を酢酸(40 mL)に溶かし、臭素(2.0 mL, 39 mmol)を加えて80°Cで3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 9.6 g(収率 81%)を得た。

融点 209-212°C。

参考例A化合物 22-21 : 2-ブromo-1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 10 融点 167-170°C。

参考例A化合物 22-22 : 2-ブromo-1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 158-161°C。

- 15 参考例A化合物 22-23 : 2-ブromo-1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 153-155°C。

参考例A化合物 22-24 : 2-ブromo-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 20 参考例A化合物 22-25 : 2-ブromo-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194°C。

参考例A化合物 22-26 : 2-ブromo-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン二臭化水素酸塩

- 25 融点 163-167°C。

参考例A化合物 22-27 : 2-ブromo-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 174-175°C。

参考例A化合物 22-28 : 2-ブromo-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジ

ル)エタノン臭化水素酸塩

融点 196-199°C。

参考例A化合物 2 2 - 2 9 : 2-ブromo-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジ  
ル)エタノン臭化水素酸塩

- 5 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン(7.0 g, 31 mmol)を酢酸(35 mL)に溶かし、臭素(1.6 mL, 31 mmol)を加えて 80°Cで 3 時間かき混ぜた。残さに酢酸エチルを加え、析出してくる粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 16 g(収率 96%)を得た。

融点 216-219°C。

- 10 参考例A化合物 2 2 - 3 0 : 2-ブromo-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214°C。

参考例A化合物 2 2 - 3 1 : 2-ブromo-1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 15 融点 149-152°C。

参考例A化合物 2 2 - 3 2 : 2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 185-189°C。

参考例A化合物 2 2 - 3 3 : 2-ブromo-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 20

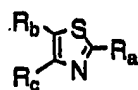
融点 168-170°C。

参考例A 2 3

以下の表 8 ~ 表 3 1 に記載の参考例A化合物 2 3 - 1 ~ 2 3 - 2 9 4 及び 2 3 - 2 9 5 ~ 2 3 - 3 4 9 を、参考例A 8 ~ 1 2、特開昭 6 1 - 1 0 5 8 0 号公報

- 25 及びUSP 4, 6 1 2, 3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

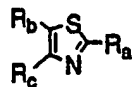
表 8



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物	融点 / °C
23-1	-NHCO-			HCl	260
23-2	-NHCO-			HCl	244-246
23-3	-NHCO-			HCl	255-256
23-4	-NHCO-			HCl	275
23-5	-NHCO-				233
23-6	-NHCOMe				218-220
23-7	-NHCOMe				218-220
23-8	-NHCO-			2HCl	145-148
23-9	-NHCO-				238
23-10	-NHCOCH <sub>2</sub> -				228-230
23-11	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -				215-217
23-12	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				198-200
23-13	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me				205-206
23-14	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me				175-177
23-15	-NHCOCHMe <sub>3</sub>				219-220
23-16	-NHCO-			HCl	268-270
23-17	-NHCO-			HCl	243-246

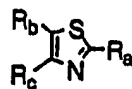


表 9



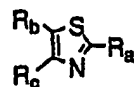
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-18	-NHCO-		MeO-	HCl	237-239
23-19	-NHCO-		MeO-	HCl	220-223
23-20	-NHCOCH <sub>2</sub> -		MeO-		184-185
23-21	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		MeO-		214-216
23-22	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO-		197-198
23-23	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		MeO-		188-190
23-24	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me		MeO-		167-169
23-25	-NHCOCMe <sub>3</sub>		MeO-		245-246
23-26	-NHCO-				237-238
23-27	-NHCO-				240
23-28	-NHCO-				240
23-29	-NHCOCH <sub>2</sub> -				233-234
23-30	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -				214-216
23-31	-NHCOCMe <sub>3</sub>				206-208
23-32	-NHCO-				247
23-33	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				212-214
23-34	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me				232-234
23-35	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me				245-246

表 10



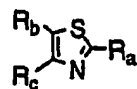
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-36	-NHCO-			219-220
23-37	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		MeO-	254-256
23-38	-NHCO-		MeO-	255-257
23-39	-NH <sub>2</sub>		Cl-	278-280
23-40	-NHCOMe		Cl-	266-268
23-41	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Cl-	241-242
23-42	-NH <sub>2</sub>		Me-	286-288
23-43	-NHCOMe		Me-	260-261
23-44	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Me-	226-227
23-45	-NHCOMe		Cl-	217-219
23-46	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Cl-	228-229
23-47	-NHCOMe		Me-	235-236
23-48	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Me-	239-241
23-49	-NHCOMe		Cl-	290-293
23-50	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Cl-	289-290
23-51	-NHCOMe		Me-	287-289

表 1 1



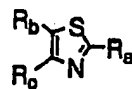
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-52	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			258-260
23-53	-NHCOMe			317-320
23-54	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			257-259
23-55	-NHCOMe			308-309
23-56	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			249-250
23-57	-NH <sub>2</sub>			228-230
23-58	-NH <sub>2</sub>			231-232
23-59	-NH <sub>2</sub>			256-258
23-60	-NH <sub>2</sub>			255-258
23-61	-NH <sub>2</sub>			>300
23-62	-NH <sub>2</sub>			296-298
23-63	-N=C(Me)NMe <sub>2</sub>			129-131
23-64	-NHCOMe			282-284
23-65	-NHCOMe			236-239
23-66	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			222-224
23-67	-NHCO-			236-239

表 1 2



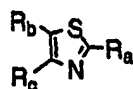
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-68	-NHCOMe			234-236
23-69	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			237-239
23-70	-NHCO-			220-222
23-71	-NHCOMe			294-297
23-72	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			267-269
23-73	-N(CH <sub>2</sub> Me)COMe			143-144
23-74	-N((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me)COMe			111-113
23-75	-N(CH <sub>2</sub> -)COMe			162-164
23-76	-NH <sub>2</sub>			206-209
23-77	-NH <sub>2</sub>			232-234
23-78	-NH <sub>2</sub>			236-239
23-79	-NH <sub>2</sub>			232-235
23-80	-NH-			287-289
23-81	-NHCO-			330-333
23-82	-NHCO-			292-294

表 1 3



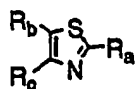
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-83	-NHCO-		MeO-	346-348
23-84	-NHCO-		MeO-	308-310
23-85	-NH <sub>2</sub>		HO-	323-326
23-86	-NHCOMe			259-261
23-87	-NHCOMe			292-293
23-88	-N( COMe)		MeO-	161-163
23-89	-NH <sub>2</sub>			235-237
23-90	-NHCOMe		MeCOO-	254-257
23-91	-NHCOCH <sub>2</sub> -		MeO-	274-277
23-92	-NHCOMe			237-239
23-93	-NHCOMe		HO-	285-287
23-94	-NH <sub>2</sub>			235-238
23-95	-NHCOMe			272-274
23-96	-NH <sub>2</sub>			213-215
23-97	-NHCOMe			259-261
23-98	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl		MeO-	228-229

表 1 4



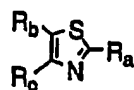
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-99	-NHCOMe			254-257
23-100				159-160
23-101	-NHCO-			278-281
23-102	-NHCO-			295-297
23-103	-NHCO-			262-264
23-104	-NHCO-			266-269
23-105	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			227-230
23-106	-NHCOCMe <sub>3</sub>			254-256
23-107	-NHCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>			261-262
23-108	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			215-219
23-109	-NH <sub>2</sub>			285-288
23-110	-NHCOMe			294-295
23-111	-NHCOMe			206-209
23-112	-NHCOMe			201-203
23-113	-NHCOMe			210-212
23-114	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl			191-194

表 1 5



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-115				133-135
23-116	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Cl			223-225
23-117				351-352
23-118	-NHCOMe			265-267
23-119	-NHCOMe			248-250
23-120	-NHCOMe			295-297
23-121	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Me			261-264
23-122	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH			334-336
23-123	-NH <sub>2</sub>			267-269
23-124	-NH <sub>2</sub>			218-219
23-125	-NH <sub>2</sub>			248-250
23-126	-NH <sub>2</sub>			273-275
23-127	-NHCOMe			295-296
23-128	-NHCOMe			284-286
23-129	-NHCOMe			289-291

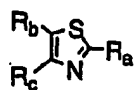
表 1 6



参考例 A 化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-130	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		Me <sub>2</sub> CH-		284-285
23-131	-NHCOCHMe <sub>3</sub>		Me <sub>2</sub> CH-		293-295
23-132	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>2</sub> CH-		287-288
23-133	-NH <sub>2</sub>				242-244
23-134	-NH <sub>2</sub>		Me <sub>2</sub> N-		309-311
23-135	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Me		MeO-	HCl	150-152
23-136	-CH <sub>2</sub> NHCO-		MeO-		150-151
23-137	-NHCOMe		Me <sub>3</sub> C-		280-281
23-138	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-		303-304
23-139	-NHCOCHMe <sub>3</sub>		Me <sub>3</sub> C-		317-319
23-140	-NHCOMe				342-345
23-141	-NHCOCHMe <sub>2</sub>				297-298
23-142	-NHCOCHMe <sub>3</sub>				313-315
23-143	-NH <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-		254-257
23-144	-NH <sub>2</sub>				261-264
23-145	-CH <sub>2</sub> COOH		MeO-		135-137
23-146	-CH <sub>2</sub> CONHMe		MeO-		129-130

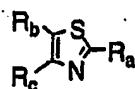


表 1 7



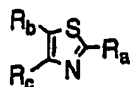
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-147	-Me			132-133
23-148	-NHCOMe			256-258
23-149	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			269-272
23-150	-NHCO-			240-242
23-151	-NHCOMe			259-261
23-152	-NHCOMe			237-239
23-153	-NHCOMe			296-298
23-154	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			285-286
23-155	-NHCOCF <sub>3</sub>			260-262
23-156	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me			224-226
23-157	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me			181-183
23-158	-NH <sub>2</sub>			240-242
23-159	-NH <sub>2</sub>			204-206
23-160	-NH <sub>2</sub>			178-179
23-161	-NH <sub>2</sub>			262-264
23-162	-COOH			141-143
23-163	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			295-297
23-164	-NHCO-			292-294
23-165	-NHCO-			326-328

表 18



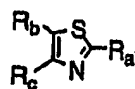
参考例 A 化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-166	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	326-329
23-167	-NHCOCH <sub>2</sub> -		Me <sub>3</sub> C-	277-279
23-168	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	309-311
23-169	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	289-292
23-170	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	212-214
23-171	-NHCOCH <sub>2</sub> OMe		Me <sub>3</sub> C-	248-249
23-172	-NHCOMe		Me <sub>3</sub> C-	228-230
23-173	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	244-246
23-174	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-	228-229
23-175	-NHCOCH <sub>2</sub> -		Me <sub>3</sub> C-	204-206
23-176	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	216-218
23-177	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	218-220
23-178	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	251-253
23-179	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	271-273
23-180	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	302-305
23-181	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	190-192
23-182	-NH <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-	239-241
23-183	-NH <sub>2</sub>		CF <sub>3</sub> -	304-306

表 19



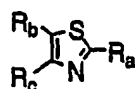
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-184	-NHCOMe			328-330
23-185	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			284-286
23-186	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			274-275
23-187	-NHCOCH <sub>2</sub> -			295-296
23-188	-NHCO-			254-255
23-189	-NHCO-			272-273
23-190	-NHCO-			262-264
23-191	-NHCO-			263-264
23-192	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me			206-207
23-193	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			208-210
23-194	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			291-293
23-195	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			270-272
23-196	-NHCOCH <sub>2</sub> -			226-229
23-197	-NHCO-			285-286
23-198	-NHCO-			275-278

表 2 0



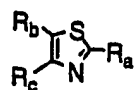
参考例 A 化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-199				267-270
23-200				302-304
23-201				202-203
23-202				128-130
23-203				220-222
23-204				237-240
23-205				288-289
23-206				292-293
23-207				253-254
23-208				235-238

表 2 1



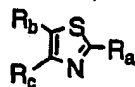
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-209	-NHCO-				300-301
23-210	-NHCO-				277-278
23-211	-NHCO-				278-280
23-212	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me				220-224
23-213	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				204-206
23-214	-COOCH <sub>2</sub> Me				149-150
23-215	-NHCOCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>				230-231
23-216	-NH <sub>2</sub>				167-169
23-217	-NHCOMe				195-197
23-218	-NHCOMe				266-270
23-219	-NH <sub>2</sub>				181-185
23-220	-NHCOMe				239-244
23-221	-NHCOMe			HCl	237-242
23-222					248-250

表 2 2



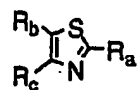
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-223	-NHCOCH <sub>2</sub> OH				243-245
23-224	-NHCOMe				371-373
23-225	-NHCOMe				350-351
23-226	-NOCH <sub>2</sub> -				156-157
23-227	-NHOCH <sub>2</sub> -				171-172
23-228	-NHCO-				276-278
23-229	-NHCO-				276-277
23-230	-NHCO-				250-251
23-231	-NHCO-				241-242
23-232	-NMeCOMe			HCl	219-222
23-233	-NHMe				226-227

表 2 3



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-234	-NMeCOMe				171-174
23-235	-NMeCOMe			HCl	189-193
23-236	-NMeCO-				210-214
23-237	-NMeCO-			HCl	210-214
23-238	-NMeCO-				212-214
23-239	-NMeCO-			2HCl	206-210
23-240	-NHCO-			HCl	285-287
23-241	-NHCO-			2HCl	264-269
23-242	-NHCH <sub>2</sub> Me				179-182
23-243	-NHCO-			2HCl	327-329
23-244	-NHCO-				293-295

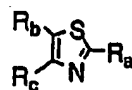
表 2 4



参考例 A 化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-245	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-		245-247
23-246	-NHCO-		Me-		269-270
23-247	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-		171-173
23-248	-NMeCO-		MeO-		141-142
23-249	-NMeCO-		MeO-	HCl	194-198
23-250	-NMeCO-		MeO-		144-145
23-251	-NMeCO-		MeO-	2HCl	175-178
23-252	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me		MeO-	HCl	184-187
23-253	-NCO- CH <sub>2</sub> Me		MeO-		128-130
23-254	-NCO- CH <sub>2</sub> Me		MeO-	HCl	149-151
23-255	-NCO- CH <sub>2</sub> Me		MeO-		144-145
23-256	-NCO- CH <sub>2</sub> Me		MeO-	2HCl	151-154
23-257	-NMeCOMe		Me <sub>3</sub> C-		186-188

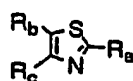


表 2 5



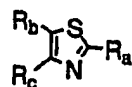
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-258	-NMeCOMe			HCl	189-191
23-259	-NMeCO-				204-206
23-260	-NMeCO-			HCl	202-203
23-261	-NMeCO-				136-138
23-262	-NMeCO-			2HCl	169-171
23-263	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me				182-183
23-264	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me			HCl	184-185
23-265	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				222-224
23-266	-NCO- CH <sub>2</sub> Me			HCl	219-222
23-267	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				159-160
23-268	-NCO- CH <sub>2</sub> Me			2HCl	159-191
23-269	-NHCH <sub>2</sub> Me				175-176
23-270	-NHMe				286-289
23-271	-NHCH <sub>2</sub> Me				223-225

表 2 6



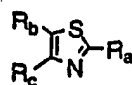
参考例 A 化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-272	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me				159-161
23-273	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me			HCl	179-184
23-274	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				178-182
23-275	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				174-178
23-276	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				177-180
23-277	-NCOMe (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				130-132
23-278	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				138-140
23-279	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				130-131
23-280	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me				165-168
23-281	-NHCH <sub>2</sub> -				186-188
23-282	-NCH <sub>2</sub> - COMe				193-195
23-283	-NH-				230-234

表 2 7



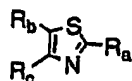
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-284				183-187
23-285	$-\text{NCOMe}$ $(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			137-138
23-286	$-\text{NCO}$ - $(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			144-146
23-287	$-\text{NCO}$ - $(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			131-132
23-288	$-\text{NCOMe}$ $\text{CHMe}_2$			122-124
23-289	$-\text{NCOMe}$ $(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			142-144
23-290	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			141-142
23-291	$-\text{NHCHMe}_2$			161-163
23-292	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			188-191
23-293	$-\text{NHCO}$ -			131-132
23-294	$-\text{NHCOMe}$			332-334

表 28



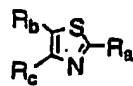
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-295	-NCOCH=CH <sub>2</sub>		MeO-	236-238
23-296	-NHCONH-		MeO-	217-219
23-297	-NHCONH-		Me <sub>3</sub> C-	296-298
23-298	-NHCO--CO <sub>2</sub> Me		MeO-	304-306
23-299	-NHCO--CO <sub>2</sub> H		MeO-	332-335
23-300	--SMe		MeO-	127-128
23-301	--SMe		Me <sub>3</sub> C-	125-126
23-302	--SMe			142-144
23-303	--SOMe		MeO-	169-170
23-304	--SOMe		Me <sub>3</sub> C-	184-185
23-305	--SOMe			199-201
23-306	--SO <sub>2</sub> Me		MeO-	211-212
23-307	--SO <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	215-217
23-308	--SO <sub>2</sub> Me			205-207
23-309	--SMe		F-	115-118
23-310	--SMe		Cl-	147-149
23-311	--SOMe		F-	186-188
23-312	--SOMe		Cl-	187-189

表 2 9



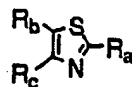
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物	融点 / °C
23-313					191-194
23-314					202-204
23-315					167-169
23-316				HCl	267-269
23-317					227-229
23-318					185-187
23-319					247-250
23-320					179-183
23-321				HCl	232-236
23-322					234-235
23-323					233-234
23-324					175-176
23-325					221-222

表 30



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-326				159-161
23-327				161-164
23-328				194-196
23-329	-NHCOCH <sub>2</sub> OH			228-230
23-330	-NHCOCH <sub>2</sub> OH			261-263
23-331	-NHCO--CO <sub>2</sub> Na			386-389
23-332	-NHCO--CO <sub>2</sub> Me			300-303
23-333	-NHCO--CO <sub>2</sub> Na			393-395
23-334	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			123-125
23-335	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			161-163
23-336	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			161-162
23-337	-NHCO--CO <sub>2</sub> H			347-349
23-338	-NCO- CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			166-167

表 3 1



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-339				146-147
23-340				142-143
23-341				253-256
23-342				350-353
23-343				257-261
23-344				276-279
23-345				303-304
23-346				149-150
23-347				175-177
23-348				272-274
23-349				341-343

## 参考例 A 2 3 - 1 2 8

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
5 (0.50 g, 1.78 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.51 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.21 g, 2.67 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.17 g (収率 29%) を得た。

10 融点 284-286°C。

## 参考例 A 2 3 - 1 3 3

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩  
(5.0 g, 13 mmol) とチオ尿素 (1.0 g, 14 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶  
15 液に、トリエチルアミン (1.9 mL, 14 mmol) を滴下し、室温で 3 時間かき混ぜた。溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 2.0 g (7.2 mmol, 収率 55%) を得た。

融点 242-244°C。

## 20 参考例 A 2 3 - 1 3 7

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.40 g, 1.29 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39  
25 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 50%) を得た。

融点 280-281°C。



## 参考例 A 2 3 - 1 4 3

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化  
5 水素酸塩(5.0 g, 12 mmol) とチオ尿素 (0.95 g, 13 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.8 mL, 13 mmol) を滴下し、3 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた粗結晶をエタノールより再結晶して表題化合物 2.6 g (8.4 mmol, 収率 69%) を得た。

- 10 融点 254-257°C。

## 参考例 A 2 3 - 1 6 4

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

- [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80°C で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 66%) を得た。

- 20 融点 292-294°C。

## 参考例 A 2 3 - 1 6 5

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

- [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.43 g, 2.42 mmol) を加え、70°C で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.49 g (収率 73%) を得

た。

融点 326-328°C。

参考例 A 2 3 - 1 6 8

5 N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.32 g, 2.42 mmol) を加え、70°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.43 g (収率 6%) を得た。

融点 309-311°C。

参考例 A 2 3 - 1 9 4

15 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化プロピオニル (0.18 g, 1.96 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 67%) を得た。

融点 291-293°C。

参考例 A 2 3 - 1 9 5

25 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化 2-メチルプロピオニル (0.20 g, 1.

91 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.52 g (収率 83%) を得た。

融点 270-272℃。

5 参考例 A 2 3 - 1 9 6

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、塩化 2-フェニルアセチル (0.32 g, 2.0 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.33 g (収率 46%) を得た。

融点 226-229℃。

15 参考例 A 2 3 - 1 9 7

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.30 g, 2.15 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.18 g (収率 26%) を得た。

融点 285-286℃。

25 参考例 A 2 3 - 1 9 8

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-

ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.33 g, 2.47 mmol) を加え、70°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

5 融点 275-278°C。

参考例 A 2 3 - 1 9 9

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

10 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.52 g, 1.9 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.51 g, 2.86 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 61%) を得た。

15 融点 267-270°C。

参考例 A 2 3 - 2 0 0

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチンアミド

20 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化イソニコチノイル塩酸塩 (0.48 g, 2.72 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.22 g (収率 32%) を得た。

25 融点 302-304°C。

参考例 A 2 3 - 2 0 1

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、イソシアン酸エチル(0.20 g, 2.8 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.27 g (収率 42%) を得た。

融点 202-203°C。

参考例 A 2 3 - 2 0 2

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア

- [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、イソシアン酸プロピル(0.23 g, 2.67 mmol) を加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 33%) を得た。

融点 128-130°C。

参考例 A 2 3 - 2 4 6

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピラジンカルボキサミド

- [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ピラジンカルボニル (0.44 g, 2.7 mmol) を加え、70°Cで 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 269-270°C。

参考例 A 2 4

1-ブロモ-3-エチルベンゼン

3-エチルアニリン(10.0 g, 82.5mmol) の 50%硫酸水溶液(43.6 g)に 0°Cで亜硝

酸ナトリウム(6.83 g, 99.0 mmol)の水溶液(16.5 mL)を30分かけて滴下した。得られた反応混合物を0°Cで45分間かき混ぜた。このジアゾニウム塩の溶液を、ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I)(12.4 g, 86.6 mmol)の48%臭化水素酸溶液(82.5 mL)に少しずつ加えた。加えた後、反応混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷やしてエーテルで抽出した。抽出液を1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20:1)で精製して表題化合物 6.13 g(収率 40 %)を得た。

油状物。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.63 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

参考例 A 2 5

参考例 A 2 4 に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例 A 化合物 2 5 を合成した。

- 15 参考例 A 化合物 2 5 : 1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24 (6H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.77-2.99 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s).

参考例 A 2 6

- 20 3-エチル安息香酸

アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g, 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま30分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま1時間かき混ぜた。反応混合物に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5:1)で精製して表題化合物 3.87 g(収率 93 %)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.73 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 7.

34-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

#### 参考例 A 2 7

参考例 A 2 6 に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン、1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンを用いて下記

- 5 参考例 A 化合物 2 7-1 及び 2 7-2 を合成した。

参考例 A 化合物 2 7-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

- 10 参考例 A 化合物 2 7-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸  
融点 165-167°C。

#### 参考例 A 2 8

3-エチルベンゾイルクロリド

- 15 3-エチル安息香酸(9.40g, 62.6 mmol) を 0°C で塩化チオニル(45mL) にゆっくり  
加え、N, N-ジメチルホルムアミド(3 滴)を滴下した。得られた反応混合物をその  
まま 2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例 A 2 9

参考例 A 2 8 に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸、4-フルオロ-3-メチル安息香酸、4-シクロヘキシル安息香酸を用いて下記の

- 20 参考例 A 化合物 2 9-1 ~ 2 9-3 を合成した。

参考例 A 化合物 2 9-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド  
未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 A 化合物 2 9-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド  
未精製のまま次の反応に用いた。

- 25 参考例 A 化合物 2 9-3 : 4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド  
未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例 A 3 0

参考例 A 1 4 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3-エチルベン

ゾイルクロリド、3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド、4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物30-1~30-7を合成した。

- 5 参考例A化合物30-1 : N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.20 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.56-2.67 (2H, m), 7.61 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.30 (1H, s).

参考例A化合物30-2 : N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.19 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 2.57 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 2.57-2.70 (1H, m), 7.54 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J=1.8$  Hz).

参考例A化合物30-3 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.40 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例A化合物30-4 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 (6H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.40 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt,  $J=7.0, 1.8$  Hz), 7.91 (1H, s).

参考例A化合物30-5 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.81-7.90 (2H,



m).

参考例A化合物 30-6 : N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22-1.54 (7H, m), 1.67-1.89 (6H, m), 2.12 (1H, d, J  
5 = 3.2 Hz), 2.52-2.60 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J= 8.  
3 Hz).

参考例A化合物 30-7 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.  
10 52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd, J= 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.43 (1H, ddd, J=  
8.1, 7.7, 5.5 Hz), 7.69 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.5 Hz), 7.81 (1H, ddd, J  
= 7.7, 1.5, 1.1 Hz).

参考例A 31

参考例A 16に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-  
15 (3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジクロロベンゾイ  
ル)プロピレンイミン、N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチ  
ルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)  
プロピレンイミン、N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-  
フルオロベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物  
20 31-1~31-7を合成した。

参考例A化合物 31-1 : 2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)  
エタノン  
油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.33 (2H, s), 7.21 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.65 (1H, dd,  
25 J= 8.4, 7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.26  
(1H, s), 8.59 (2H, d, J= 6.0 Hz).

参考例A化合物 31-2 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
融点 163-164°C。

参考例A化合物 31-3 : 1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 102-103°C。

参考例A化合物3 1-4 : 1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 50-52°C。

- 5 参考例A化合物3 1-5 : 1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 86-88°C。

参考例A化合物3 1-6 : 1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- 10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32-1.52 (5H, m), 1.77-1.89 (5H, m), 2.58 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.56 (2H, d,  $J=6.3$  Hz).

参考例A化合物3 1-7 : 1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- 15 非晶状粉末。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 7.33 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.6, 1.1$  Hz), 7.49 (1H, ddd,  $J=8.1, 7.7, 5.5$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=9.5, 2.6, 1.5$  Hz), 7.79 (1H, ddd,  $J=7.7, 1.5, 1.1$  Hz), 8.58 (2H, d,  $J=6.2$  Hz).

- 20 参考例A 3 2

参考例A 1 7に準じ、 $\gamma$ -ピコリンの代わりに2,4-ルチジン、 $\gamma$ -コリジンを  
用いて、下記の参考例A化合物3 2-1~3 2-4を合成した。

参考例A化合物3 2-1 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン

- 25 融点 56-57°C。

参考例A化合物3 2-2 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.38 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.98 -7.10

(1H, m), 7.01 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.60 (2H, s), 8.42 - 8.45 (1H, m).

参考例A化合物 3 2 - 3 : 2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

5 融点 46-48°C。

参考例A化合物 3 2 - 4 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン

融点 135-136°C。

参考例A 3 3

10 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン(20 g, 97 mmol)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(140 mL, 0.23 mol)を滴下した。滴下終了後室温で 30 分間かき混ぜた後、-78°Cに冷却した。N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン(25 g, 0.13 mol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)及びイソプロピルエーテル(300 mL)を加え、得られた粗結晶をろ取した。この粗結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 23 g (収率 69 %)を得た。

20 融点 187-190°C。

参考例A 3 4

参考例A 3 3に準じ、N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物 3 4 - 1 及び 3 4 - 2 を合成した。

25 参考例A化合物 3 4 - 1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

融点 144-146°C。

参考例A化合物 3 4 - 2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1

-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン

融点 133-136°C。

参考例 A 3 5

2-フルオロ-4-メチルピリジン

- 5 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33巻, 1667-1675頁, 1990年に記載の方法に準じて合成した。

沸点 82-86°C (10kPa)。

参考例 A 3 6

- 10 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

- アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(44 mL, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78°Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(190 mL, 0.31 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 2-フルオロ-4-メチルピリジン(34.5 g, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を加えた。反応混合物を-10°Cで 30 分間かき混ぜた。反応溶液を-78°Cに冷却し N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(52 g, 0.30 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 35 g(収率 52 %)を得た。

融点 66-67°C。

参考例 A 3 7

- 25 参考例 A 3 6 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例 A 化合物 3 7 を合成した。

参考例 A 化合物 3 7 : 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.03-7.19

(2H, m), 7.31-7.59 (3H, m), 8.18 (1H, d, J= 5.6 Hz).

参考例 A 3 8

- 参考例 A 2 1 に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、2-メチルベン  
ゾニトリル、3-メチルベンゾニトリル、4-メチルベンゾニトリル、2-クロロベン  
5 ゾニトリル、3-クロロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、3-メトキシベ  
ンゾニトリル、4-メトキシベンゾニトリル、2-フルオロベンゾニトリル、3-フル  
オロベンゾニトリル、4-フルオロベンゾニトリル、4-ニトロベンゾニトリル、ピ  
ペロニロニトリル、3-メトキシカルボニルベンゾニトリル、4-メトキシカルボニ  
10 ルベンゾニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル、ヘ  
キサニトリル、3-フェニルプロピオニトリル、4-フェニルブチロニトリルをそ  
れぞれ用いて、下記の参考例 A 化合物 3 8 - 1 ~ 3 8 - 2 1 を合成した。

参考例 A 化合物 3 8 - 1 : 2-メチル(チオベンズアミド)

油状物

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.37 (3H, s), 6.88 (1H, br s), 7.06 -7.23 (3H, m), 7.  
15 24-7.31 (1H, m), 7.88 (1H, br s).

参考例 A 化合物 3 8 - 2 : 3-メチル(チオベンズアミド)

融点 88-89°C。

参考例 A 化合物 3 8 - 3 : 4-メチル(チオベンズアミド)

融点 172-174°C。

- 20 参考例 A 化合物 3 8 - 4 : 2-クロロチオベンズアミド

融点 58-59°C。

参考例 A 化合物 3 8 - 5 : 3-クロロチオベンズアミド

融点 114-115°C。

参考例 A 化合物 3 8 - 6 : 4-クロロチオベンズアミド

- 25 融点 130-131°C。

参考例 A 化合物 3 8 - 7 : 3-メトキシチオベンズアミド

油状物

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 7.02 -7.08 (1H, m), 7.31 -7.36 (3H, m),  
7.46 -7.49 (1H, m), 7.76 (1H, br s).

参考例A化合物 38-8 : 4-メトキシチオベンズアミド

融点 148-149°C。

参考例A化合物 38-9 : 2-フルオロチオベンズアミド

融点 113-114°C。

5 参考例A化合物 38-10 : 3-フルオロチオベンズアミド

融点 151-152°C。

参考例A化合物 38-11 : 4-フルオロチオベンズアミド

融点 156-157°C。

参考例A化合物 38-12 : 4-ニトロチオベンズアミド

10 融点 159-160°C。

参考例A化合物 38-13 : チオピペロニルアミド

融点 188-189°C。

参考例A化合物 38-14 : 3-メトキシカルボニルチオベンズアミド

融点 140-141°C。

15 参考例A化合物 38-15 : 4-メトキシカルボニルチオベンズアミド

融点 191-192°C。

参考例A化合物 38-16 : チオブチルアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.99 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H,

20 t,  $J=7.6$  Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s).

参考例A化合物 38-17 : チオイソブチルアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28 (6H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.79-2.96 (1H, m), 6.99 (1H, br s), 7.71 (1H, br s).

25 参考例A化合物 38-18 : チオバレルアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

参考例A化合物 38-19 : ヘキサンチオアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.22 -1.45 (4H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.05 (1H, br s), 7.91 (1H, br s).

参考例A化合物 38-20 : 3-フェニル (チオプロピオンアミド)

5 融点 83-84°C。

参考例A化合物 38-21 : 4-フェニル (チオブチルアミド)

融点 60-61°C。

参考例A 39

- 参考例A 6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、
- 10 2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノ
- 15 ン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用
- 20 いて、下記の参考例A化合物 39-1 ~ 39-13を合成した。

参考例A化合物 39-1 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 参考例A化合物 39-2 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)
- 25 エタノン臭化水素酸塩

融点 253-254°C。

参考例A化合物 39-3 : 2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 146-148°C。

参考例A化合物 39-4 : 2-ブromo-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 143-144°C。

参考例A化合物 39-5 : 2-ブromo-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214°C。

参考例A化合物 39-6 : 2-ブromo-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 189-191°C。

10 参考例A化合物 39-7 : 2-ブromo-1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 191-194°C。

参考例A化合物 39-8 : 2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

15 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 39-9 : 2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 39-10 : 2-ブromo-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

20

融点 144-146°C。

参考例A化合物 39-11 : 2-ブromo-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

25 参考例A化合物 39-12 : 2-ブromo-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 39-13 : 2-ブromo-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩



融点 208-212°C。

参考例 A 4 0

2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

- 5 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン(0.36 g, 1.1 mmol) の酢酸(5 mL)溶液に臭素(0.058 mL, 1.1 mmol)を加え、混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残さをイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.44 g(収率 82%)を得た。

非晶状粉末

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.55 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 -7.03 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J= 6.6, 1.8 Hz), 8.02 -8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.70 (2H, d, J= 1.8 Hz), 11.0 2 (1H, br s).

参考例 A 4 1

- 15 参考例 A 4 0 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン及び 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例 A 化合物 4 1-1 及び 4 1-2 を合成した。

- 20 参考例 A 化合物 4 1-1 : 2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 A 化合物 4 1-2 : 2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 25 参考例 A 4 2

エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート

エチル イソチオシアナトホルマート(8.1 g, 62 mmol)のアセトン(30 mL)溶液に 1-フェニルピペラジン(10 g, 62 mmol)を加え、混合物を1時間加熱還流させた。反応混合物を濃縮し、粗結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 13

g(収率 73%)を得た。

融点 134-135°C。

#### 参考例 A 4 3

4-フェニル-1-ピペラジンカルボチオアミド

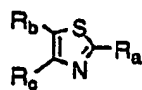
- 5 エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート(13 g, 44 mmol)を濃塩酸(44 mL)に加え、混合物を 80°Cで 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 8N-水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、結晶をろ取した。結晶を水で洗浄し乾燥して、表題化合物 6.1 g(収率 63%)を得た。

融点 178-179°C。

#### 10 参考例 A 4 4

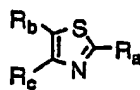
以下の表 3 2 ~ 表 4 2 に記載の参考例 A 化合物 4 4 - 1 ~ 4 4 - 1 2 9 を、参考例 A 8 ~ 1 2、参考例 A 4 4 - 1、特開昭 6 1 - 1 0 5 8 0 号公報及び U S P 4, 6 1 2, 3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

表 3 2



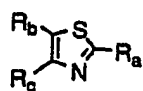
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-1				135-137
44-2	-NH <sub>2</sub>			267-269
44-3				246-248
44-4	-Me			74-75
44-5				110-111
44-6				107-108
44-7				101-102
44-8				188-189
44-9	-NH <sub>2</sub>			229-230
44-10	-NHCOMe			247-249
44-11				208-210
44-12				279-281
44-13				351-353
44-14				92-93

表 3 3



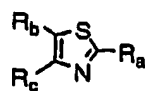
参考例 A 化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-15				153-154
44-16				172-173
44-17				221-222
44-18				259-262
44-19				199-202
44-20				190-191
44-21				169-170
44-22				190-191
44-23				134-135
44-24				56-58
44-25				152-153
44-26				171-174
44-27				307-308
44-28				263-264

表 3 4



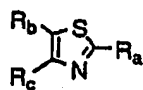
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-29	-NHCOMe			326-328
44-30	-NHCONH-			227-228
44-31				117-119
44-32				144-145
44-33	-NH <sub>2</sub>			232-234
44-34				188-189
44-35				316-318
44-36				165-166
44-37	-NHCOMe			304-306
44-38	-NHCONH-			210-213
44-39	-NHCONH-			223-224
44-40	-NHCONH-			206-207
44-41	-NHCONH-			205-206
44-42	-NHCONH-			227-229

表 3 5



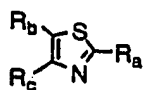
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-43				190-193
44-44				220-221
44-45				208-210
44-46				335-336
44-47				103-104
44-48				143-145
44-49				油状物
44-50				86-87
44-51				137-138
44-52				332-333
44-53				193-194
44-54				164-166
44-55				197-199

表 3 6



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-56				190-192
44-57				192-194
44-58				133-134
44-59				153-154
44-60				158-163
44-61				168-170
44-62				212-215
44-63				203-205
44-64				131-132
44-65				152-153
44-66				123-124
44-67				142-144

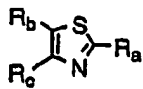
表 3-7



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-68				137-139
44-69				209-210
44-70				111-112
44-71	$-(CH_2)_2Me$			74-75
44-72	$-CHMe_2$			104-105
44-73				120-121
44-74	$-(CH_2)_3$ -			油状物
44-75	$-(CH_2)_2$ -			油状物
44-76	$-(CH_2)_3Me$			油状物
44-77	$-(CH_2)_4Me$			油状物

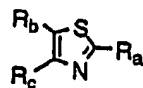


表 3 8



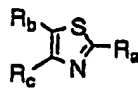
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-78				147-148
44-79				101-102
44-80				153-154
44-81	-NHCOMe			253-254
44-82				98-99
44-83	-NH <sub>2</sub>			201-202
44-84				189-192
44-85				217-220
44-86				107-109
44-87				162-164
44-88				332-334
44-89				288-290

表 3 9



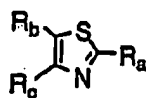
参考例 A 化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-90				130-131
44-91				296-297
44-92				251-252
44-93				165-166
44-94				129-130
44-95				349-350
44-96				269-270
44-97				126-127
44-98				290-291
44-99				324-326
44-100				197-198
44-101				269-270

表 4 0



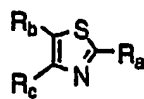
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-102				315-316
44-103				189-190
44-104				325-328
44-105				249-251
44-106				187-189
44-107				169-171
44-108				122-124
44-109				250-252
44-110				296-297
44-111				137-139
44-112				272-274
44-113				170-173
44-114				299-300

表 4 1



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-115				385-387
44-116				281-285
44-117				287-290
44-118				120-121
44-119				147-148
44-120				87-88
44-121				90-91
44-122				83-84
44-123				118-120
44-124				油状物
44-125				266-267

表 4 2



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-126				267-270
44-127				248-249
44-128				127-129
44-129				154-155

## 参考例 A 4 4 - 1

4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.6 g, 4.1 mmol)とチオベンズアミド(0.57 g, 4.2 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 0.27 g(収率 19 %)を得た。

融点 135-137°C。

先に挙げた参考例 A 4 4 のプロトン核磁気共鳴スペクトルを以下の表 4 3 に示す。

10

表 4 3

参考例 A 化合物	プロトン核磁気共鳴スペクトル
4 4 - 4 9	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.14 -7.38 (8H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, ddd, $J=6.6, 1.8, 1.1$ Hz), 8.56 (2H, d, $J=6.0$ Hz).
4 4 - 7 4	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.04-2.26 (8H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.08 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.17-7.35 (7H, m), 8.50 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz).
4 4 - 7 5	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.27 (6H, s), 3.13 -3.23 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.19 (2H, dd, $J=4.5, 1.7$ Hz), 7.24 -7.37 (5H, m), 8.50 (2H, dd, $J=4.5, 1.7$ Hz).
4 4 - 7 6	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.43 -1.55 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.26 (6H, m), 3.05 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz), 8.50 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz).
4 4 - 7 7	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90-0.97 (3H, m), 1.38 -1.49 (4H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.26 (6H, s), 3.04 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz), 8.50 (2H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz).
4 4 - 1 2 4	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.27 (6H, s), 4.38 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (2H, s), 7.16 (2H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz), 7.34 -7.41 (5H, m), 8.47 (2H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz).

## 参考例 A 4 5

参考例 A 2 1 に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、ピバロニトリルを用いて、下記の参考例 A 化合物 4 5 を合成した。

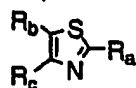
参考例A化合物45：チオピバロアミド

融点 117-119℃。

参考例A46

以下の表44に記載の参考例A化合物46-1～46-7を、参考例A8～152、参考例A44-1、特開昭61-10580号公報及びUSP4,612,321に記載の方法に準じて合成した。

表44



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
46-1	-CH <sub>2</sub> Me			100-101
46-2	-CMe <sub>3</sub>			140-142
46-3				196-197
46-4	-NHCONHOMe			235-236
46-5	-NHCONHO-			168-169
46-6	-NH <sub>2</sub>			380-381
46-7	-NHCO-			220-222

## 参考例 B 1

- |   |                        |            |
|---|------------------------|------------|
|   | (1)参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 | 1 0 . 0 mg |
|   | (2)乳糖                  | 6 0 . 0 mg |
|   | (3)コーンスターチ             | 3 5 . 0 mg |
| 5 | (4)ゼラチン                | 3 . 0 mg   |
|   | (5)ステアリン酸マグネシウム        | 2 . 0 mg   |

参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 1 0 . 0 mg と乳糖 6 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 3 5 . 0 mg の混合物を 1 0 %ゼラチン水溶液 0 . 0 3 ml (ゼラチンとして 3 . 0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °Cで乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 . 0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## 参考例 B 2

- |    |                        |            |
|----|------------------------|------------|
|    | (1)参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 | 1 0 . 0 mg |
| 15 | (2)乳糖                  | 7 0 . 0 mg |
|    | (3)コーンスターチ             | 5 0 . 0 mg |
|    | (4)可溶性デンプン             | 7 . 0 mg   |
|    | (5)ステアリン酸マグネシウム        | 3 . 0 mg   |

参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 1 0 . 0 mg とステアリン酸マグネシウム 3 . 0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0 . 0 7 ml (可溶性デンプンとして 7 . 0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 5 0 . 0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

## 参考例 B 3

- |    |                        |                 |
|----|------------------------|-----------------|
|    | (1)参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 | 5 . 0 mg        |
| 25 | (2)食塩                  | 2 0 . 0 mg      |
|    | (3)蒸留水                 | 全量 2 . 0 ml とする |

参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 5 . 0 mg 及び食塩 2 0 . 0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2 . 0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。



## 参考例 B 4

- |   |                        |            |
|---|------------------------|------------|
|   | (1)参考例A化合物 2 3 - 3 3 1 | 1 0 . 0 mg |
|   | (2)乳糖                  | 6 0 . 0 mg |
|   | (3)コーンスターチ             | 3 5 . 0 mg |
| 5 | (4)ゼラチン                | 3 . 0 mg   |
|   | (5)ステアリン酸マグネシウム        | 2 . 0 mg   |

参考例A化合物 2 3 - 3 3 1 1 0 . 0 mg と乳糖 6 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 3 5 . 0 mg の混合物を 1 0 %ゼラチン水溶液 0 . 0 3 ml (ゼラチンとして 3 . 0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °Cで乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 . 0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## 参考例 B 5

- |    |                        |            |
|----|------------------------|------------|
|    | (1)参考例A化合物 2 3 - 3 3 1 | 1 0 . 0 mg |
| 15 | (2)乳糖                  | 7 0 . 0 mg |
|    | (3)コーンスターチ             | 5 0 . 0 mg |
|    | (4)可溶性デンプン             | 7 . 0 mg   |
|    | (5)ステアリン酸マグネシウム        | 3 . 0 mg   |

参考例A化合物 2 3 - 3 3 1 1 0 . 0 mg とステアリン酸マグネシウム 3 . 0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0 . 0 7 ml (可溶性デンプンとして 7 . 0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 5 0 . 0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

## 参考例 B 6

- |    |                        |                 |
|----|------------------------|-----------------|
|    | (1)参考例A化合物 2 3 - 3 3 1 | 5 . 0 mg        |
| 25 | (2)食塩                  | 2 0 . 0 mg      |
|    | (3)蒸留水                 | 全量 2 . 0 ml とする |

参考例A化合物 2 3 - 3 3 1 5 . 0 mg 及び食塩 2 0 . 0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2 . 0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

## 参考例 C 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989 年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

- 5 (1) ヒト p 3 8 M A P キナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト p 3 8 M A P キナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓 c D N A (東洋紡, Q U I C K - C l o n e c D N A) を 鋳型とし、Han らの報告 (Science 265 (5173), 808 -811 (1994)) の p 3 8 M A P キナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセ

- 10 ット P38-U:5'-ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACC-3' [配列番号 1] 及び PAG-L:5'-ACCCGGTACCACCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT -3' [配列番号 2] を用いた P C R 法により行った。

P C R 反応は A m p l i W a x P C R G e m 1 0 0 (宝酒造) を用いた H o t S t a r t 法で行った。下層混液として、10xLA P C R B u f f e r

- 15 2  $\mu$ L、2.5mM dNTP 溶液 3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ M プライマー溶液各 2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 10  $\mu$ L を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓 c D N A (1ng/mL) を 1  $\mu$ L、10xLA P C R B u f f e r 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP 溶液 1  $\mu$ L、T a K a R a L A T a q D N A p o l y m e r a s e (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ L を混合した。調

- 20 製した下層混液に A m p l i W a x P C R G e m 1 0 0 (宝酒造) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え P C R の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。更に、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。得られた
- 25 P C R 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p 3 8 M A P キナーゼ遺伝子を含む 1.1kb の DNA 断片をゲルから回収した後、p T 7 B l u e - T v e c t o r (宝酒造) に挿入することによりプラスミド p H P 3 8 を作製した。

プラスミド p F A S T B A C 1 (C I B C O B R L) の 4.8kb X h o I - K p n I 断片と上記プラスミド p H P 3 8 の 1.1kb X h o I - K p n I

断片とを連結し、プラスミド pFBHP38 を作製した。

プラスミド pFBHP38 及び BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-HP38 を調製した。

5 (2) ヒト MKK3 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト MKK3 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) の MKK3 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U:5'-ACAA GAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATTCCTCAAGCCACCCGCACCCAA -3' [配列番号 3]

10 及び MKK-L:5'-TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT -3' [配列番号 4] を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2  $\mu$ L、2.5mM dNTP 溶液 3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ M プライマー溶液各 2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 10  $\mu$ L を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1ng/mL) を 1  $\mu$ L、10xLA PCR Buffer 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP 溶液 1  $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ L を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添  
20 加し、70°C で 5 分間、水中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。更に、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK3 遺伝子を含む 1.0 k  
25 b の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミド pHMKK3 を得た。

MKK3 を構成的活性型 (189 番目の Ser を Glu、193 番目の Thr を Glu) に変異させるためにプライマーセット SER-U:5'-GGCTACTTGGTGGACGAG GTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC -3' [配列番号 5] 及び SER-L:5'-GCAGCCGGCATCCA

TCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGC C-3'〔配列番号6〕を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

5 プラスミドpFASTBAC1 (GIBCOBRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK3を調製した。

### 10 (3) 活性型p38MAPキナーゼの調製

Sf-21細胞を $1 \times 10^6$  cells/mLとなるように100mL Sf-900II SFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27°Cで24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とBAC-caMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、更に48時間培養した。

15 培養液から遠心分離 (3000rpm、10min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (25mM HEPES (pH7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM  $\beta$ -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000rpm、45分間) して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社) を用いて、活性型p38MAPキナーゼを精製した。

### 25 (4) 酵素阻害活性の測定

260ngの活性型p38MAPキナーゼ及び1 $\mu$ gのMyelin Basic Proteinを含む37.5 $\mu$ L反応溶液 (25mM HEPES (pH7.5), 10mM Magnesium Acetate) にDMSOに溶解した供試化合物を2.5 $\mu$ L添加した後、30°Cで5分間保温した。ATP溶液 (2.

- 5  $5 \mu\text{M}$  ATP,  $0.1 \mu\text{Ci}$  [ $g-^{32}\text{P}$ ] ATP) を  $10 \mu\text{L}$  添加することにより反応を開始した。  $30^\circ\text{C}$  で  $60$  分間反応させた後、  $20\%$  TCA 溶液を  $50 \mu\text{L}$  添加することで反応を停止した。反応溶液を  $0^\circ\text{C}$ 、  $20$  分間放置した後、セルハーベスター (パッカードジャパン) を用いて、GF/C filter (パ
- 5 ッカードジャパン) に酸不溶画分をトランスファーし、  $250 \text{mM}$   $\text{H}_3\text{PO}_4$  で洗浄した。  $45^\circ\text{C}$  で  $60$  分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン) を  $40 \mu\text{L}$  添加し、トップカウント (パッカードジャパン) で放射活性を測定した。  $^{32}\text{P}$  の酸不溶画分への取り込みを  $50\%$  阻害するのに必要な供試化合物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$  値) を PRISM 2.01 (グラフパッド ソフトウ
- 10 エア社) にて算出した。結果を表 45 に示す。

表 45

参考例 A 化合物番号	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
13-14	0.086
13-15	0.081
13-16	0.060
13-70	0.026
13-74	0.63

## 参考例 C 2

TNF  $\alpha$  産生阻害活性の測定

- 15  $1\%$  非働化ウシ胎児血清 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、国名: アメリカ) 及び  $10 \text{mM}$  HEPES ( $\text{pH} 7.5$ ) を含む PRMI 1640 培地 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製) で培養した THP-1 細胞を  $96$  ウェルプレートへ  $1 \times 10^5 \text{ cells/well}$  となるように播種した後、DMSO に溶解
- 20 した供試化合物を  $1 \mu\text{L}$  添加した。  $37^\circ\text{C}$  で  $1$  時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度  $5 \mu\text{g/mL}$  となるように添加した。  $37^\circ\text{C}$  で  $4$  時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中の TNF- $\alpha$  濃度を ELISA (R&D Systems 社、

Quantikine Kit) により測定した。TNF- $\alpha$ 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>値) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表46に示す。

表46

参考例A化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
13-16	0.14
13-70	0.18
23-60	0.046

5

以上の結果より、化合物 (I) は優れた p38 MAPキナーゼ阻害作用及び TNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有することがわかる。

以下の参考例Dは、WO00/64894号公報の実施例に従って製造することができる。

10 参考例D1 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

参考例D2 N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

15 参考例D3 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

参考例D4 N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

参考例D5 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

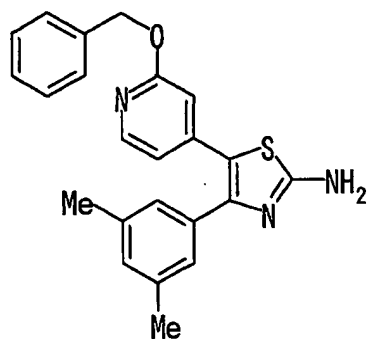
20 参考例D6 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン

参考例D7 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド塩酸塩

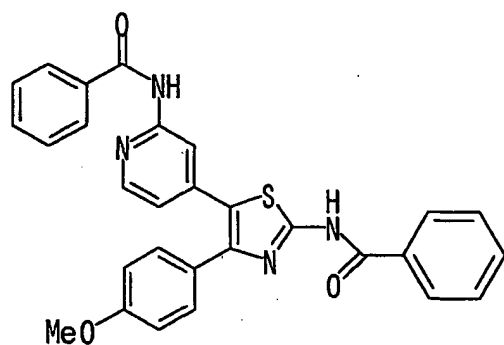
25 参考例D8 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン二塩酸塩

参考例 D 1 ないし 6 で得られた化合物の構造式を以下に示す。

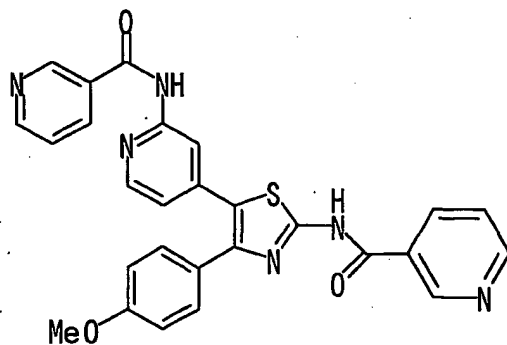
参考例 D 1



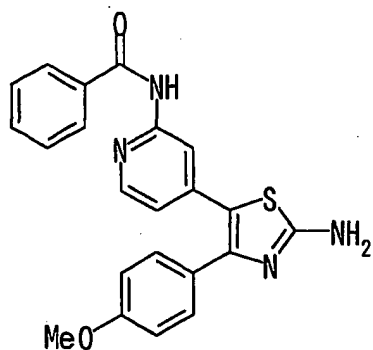
5 参考例 D 2



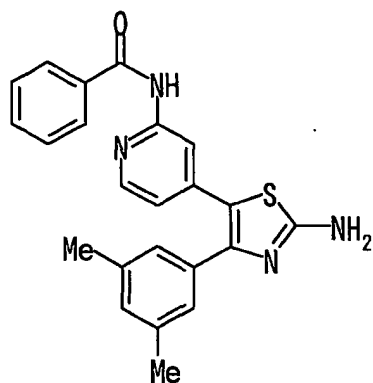
参考例 D 3



## 参考例 D 4

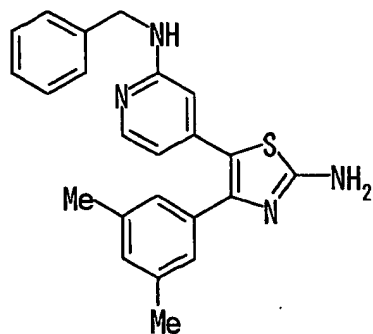


## 参考例 D 5



5

## 参考例 D 6



10 参考例 D 9 N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド

参考例 D 10 N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド



参考例D 1 1 N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチルアミノ-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D 1 2 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

5 参考例D 1 3 N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D 1 4 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D 1 5

10 参考例D化合物 1 5 - 1 : N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 2 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

15 参考例D化合物 1 5 - 3 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 4 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 5 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

20 参考例D化合物 1 5 - 6 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D 1 6

参考例D化合物 1 6 - 1 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

25 参考例D化合物 1 6 - 2 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 1 6 - 3 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド

参考例D化合物 1 6 - 4 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チ

アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-フルオロフェニル) プロピオンアミド

参考例D化合物 16-5 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -4-フェニルブチルアミド

参考例D化合物 16-6 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -5-フェニルバレルアミド

参考例D化合物 16-7 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-8 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

10 参考例D化合物 16-9 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-10 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

15 参考例D化合物 16-11 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-12 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

20 参考例D化合物 16-13 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-14 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 16-15 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

25 参考例D化合物 16-16 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 16-17 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-チオフエンカルボキサ

ミド

参考例D化合物 16-18 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチ  
オフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-ナフトアミド

参考例D 17 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-  
5 イル]-2-ピリジル]-N-メチルフェニルアセトアミド

参考例D 18 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-  
イル]-2-ピリジル]-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド

参考例D 19

参考例D化合物 19-1 : N-ベンジル-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-  
10 メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-2 : N-ベンジル-N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニ  
ル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チ  
アゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

15 参考例D化合物 19-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チ  
アゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-5 : N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-ブ  
ロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-6 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-ブロピル-1,3-  
20 チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-7 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-ブロピル-1,3-  
チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-8 : N-ベンジル-N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニ  
ル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

25 参考例D化合物 19-9 : N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チ  
アゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-10 : N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-  
チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-11 : N-ベンジル-N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-

4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-12 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

5 参考例D化合物 19-13 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-14 : N-ベンジル-N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

10 参考例D化合物 19-15 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-16 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) ア

15 ミン

参考例D化合物 19-17 : N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-18 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル)

20 アミン

参考例D化合物 19-19 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-20 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-ナフチルメチル) アミン

25 参考例D 20

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

## 参考例D 2 1

参考例D化合物 2 1 - 1 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 2 1 - 2 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 2 1 - 3 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-チオフエンカルボキサミド

10 参考例D化合物 2 1 - 4 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-ナフトアミド

参考例D化合物 2 1 - 5 : N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

15 参考例D化合物 2 1 - 6 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 2 1 - 7 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-ナフチルメチル) アミン

20 参考例D 2 2 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミン

## 参考例D 2 3

参考例D化合物 2 3 - 1 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (4-メトキシベンジル) アミン

25 参考例D化合物 2 3 - 2 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-メトキシベンジル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 3 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-メトキシベンジル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 4 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チ

アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (4-クロロベンジル) アミン

参考例D化合物23-5 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-クロロベンジル) アミン

参考例D化合物23-6 : (R) -N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (1-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物23-7 : (S) -N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (1-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物23-8 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジル-N-メチルアミン

10 参考例D24 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メトキシフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミン

参考例D25

参考例D化合物25-1 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物25-2 : N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

20 参考例D化合物25-3 : N-ベンジル-N-メチル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

参考例D化合物25-4 : N-メチル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

25 参考例D化合物25-5 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-チエニルメチル) アミン

参考例D26

4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -5- (2-フェニル

チオ-4-ピリジル) -1,3-チアゾール

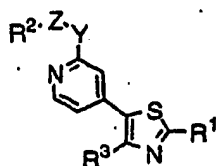
参考例 D 27 5- (2-ベンジルチオ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -2-  
(4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール

参考例 D 28 4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -5-

5 (2-フェニルスルホニル-4-ピリジル) -1,3-チアゾール

上記の参考例 D 9 ~ 28 で製造された化合物を表 47 ~ 表 52 に示す。

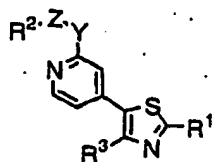
表 4 7



参考例 D 化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
9		-CO-	-NH-	-NHCOMe		238-241
10		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NHCOMe		217-219
11		-CO-	-NH-	-NHMe		237-241
12		-CO-	-NH-	-NH <sub>2</sub>		216-217
13		-CO-	-NH-	-Me		134-135
14		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			187-190
15-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-Me		118-120
15-2		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		107-108
15-3		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		109-111
15-4		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		92-93
15-5		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			141-142
15-6		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			205-206
16-1		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		113-114
16-2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		126-127

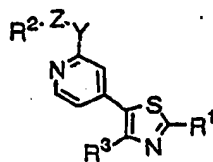


表 4 8



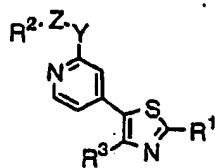
参考例 D 化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
16-3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		137-138
16-4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		116-117
16-5		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		92-93
16-6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		86-87
16-7		-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		非晶状粉末
16-8		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		103-104
16-9		-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		非晶状粉末
16-10		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		77-78
16-11		-CO-	-NH-			126-128
16-12		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			169-171
16-13		-CO-	-NH-			138-140
16-14		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			156-158
16-15		-CO-	-NH-			180-182
16-16		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			174-175

表 4 9



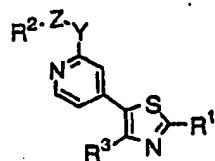
参考例 D 化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
16-17		-CO-	-NH-			145-147
16-18		-CO-	-NH-			184-186
17		-CH <sub>2</sub> CO-	-NMe-	-CH <sub>2</sub> Me		75-76
18		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NMe-	-CH <sub>2</sub> Me		油状物
19-1		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-Me		132-133
19-2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		106-107
19-3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		97-98
19-4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		52-53
19-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		油状物
19-6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		油状物
19-7		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		油状物
19-8		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		油状物
19-9		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		油状物

表 5 0



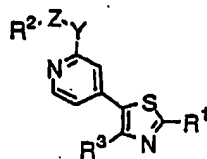
参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
19-10		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		油状物
19-11		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			143-146
19-12		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			97-98
19-13		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			110-112
19-14		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			84-86
19-15		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			113-114
19-16		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			101-102
19-17		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			134-136
19-18		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			137-139
19-19		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			106-107
19-20		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			144-145
20		-CO-	-NH-			212-214

表 5 1



参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
21-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			244-245
21-2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			236-237
21-3		-CO-	-NH-			199-201
21-4		-CO-	-NH-			231-233
21-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			148-150
21-6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			167-168
21-7		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			167-168
22		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		178-179
23-1		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		183-184
23-2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		152-154
23-3		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		158-159
23-4		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		182-183
23-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		180-181
23-6		-CHMe- (R)	-NH-	-NH <sub>2</sub>		94-98

表 5 2



参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
23-7		-CHMe- (S)	-NH-	-NH <sub>2</sub>		93-96
23-8		-CH <sub>2</sub> -	-NMe-	-NH <sub>2</sub>		138-140
24		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		217-218
25-1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			174-176
25-2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			155-158
25-3		-CH <sub>2</sub> -	-NMe-			165-166
25-4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe-			116-117
25-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			107-109
26		-	-S-			116-118
27		-CH <sub>2</sub> -	-S-			182-185
28		-	-SO <sub>2</sub> -			126-128

## 参考例 E 1

	(1) 参考例 D 1 の化合物	50 mg
	(2) ラクトース	34 mg
	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
5	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
	計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

## 10 参考例 E 2

	(1) 参考例 D 化合物 16-1	10.0 mg
	(2) 乳糖	60.0 mg
	(3) コーンスターチ	35.0 mg
	(4) ゼラチン	3.0 mg
15	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

参考例 D 化合物 16-1 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40°C で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## 20 参考例 E 3

	(1) 参考例 D 化合物 16-1	10.0 mg
	(2) 乳糖	70.0 mg
25	(3) コーンスターチ	50.0 mg
	(4) 可溶性デンプン	7.0 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

参考例 D 化合物 16-1 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾

燥し、乳糖 70.0mg およびコーンスターチ 50.0mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 参考例 E 4

- |   |               |              |
|---|---------------|--------------|
|   | (1)参考例D化合物 18 | 5.0mg        |
| 5 | (2)食塩         | 20.0mg       |
|   | (3)蒸留水        | 全量 2.0ml とする |

参考例D化合物 18 5.0mg および食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

#### 10 参考例 F 1

遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Cold Spring Harbor Laboratory 刊、1989 年) に記載の方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

##### 1) ヒトアデノシン A<sub>3</sub> 受容体のクローニング

- 15 ヒト脳 cDNA から PCR 法でアデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子のクローニングを行った。1 ng の脳 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Salvatore らが報告 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:10365-10369, 1993) しているアデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット 5'-CGCCTCTAGACAAGATGCCCAACAACAGCACTGC -3' [配列番号 7] と 5'-CGGGGTCGACACTACT
- 20 CAGAATTCTTCTCAATGC -3' [配列番号 8] を、それぞれ 50 pmol ずつ添加し、Takara LA PCR Kit Ver.2 (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95°C で 1 分間、66°C で 1 分間、75°C で 2 分間を 35 サイクル)。得られた PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、1.0 kb の DNA 断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、アデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子をクローニングした。
- 25

次に、得られたプラスミドを、制限酵素 Xba I (宝酒造) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化し、更に、Sal I (宝酒造) で消化し、アデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子の断片を得た。

2) ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現用プラスミドの作製

特開平5-076385号公報に記載のpTB1411に由来するSR $\alpha$ プロモーターをBglII (宝酒造) で消化して平滑化して、EcoRI (宝酒造) で消化したpCIベクター (プロメガ) に DNA Ligation kit (宝酒造) で連結して、pCI-SR $\alpha$ を作製した。次に、このpCI-SR $\alpha$ をClaI (宝酒造) で消化後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP-C1 (東洋紡) をBsu36I (第一化学薬品) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化し、1.63kbのDNA断片を得、両者を DNA Ligation kit (宝酒造) で連結し、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpMSR $\alpha$ neoを得た。

次に、pMSR $\alpha$ neoをEcoRI (宝酒造) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化し、更に、SalI (宝酒造) で消化して得られた5.4kb DNA断片と上記1) で得られたアデノシンA<sub>3</sub>受容体遺伝子の断片を混合し、DNA Ligation kit (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpA<sub>3</sub>SR $\alpha$ を得た。

3) ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現用プラスミドのCHO (dhfr-) 細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) でティッシュカルチャーフラスコ750mL (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO (dhfr-) 細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。

次に、ジーンバルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキュベットに、 $8 \times 10^6$  個の細胞と10 $\mu$ gのヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現用プラスミドpA<sub>3</sub>SR $\alpha$ を加え、0.8mL容量で、電圧0.25kV、キャパシタンス960 $\mu$ F下で



エレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン（ライフテックオリエンタル）を500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$ 細胞/ $\text{mL}$ となるように希釈して96ウェルプレート（ベクトンディキンソン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を24ウェルプレート（ベクトンディキンソン）で培養した後、耐性株の中からアデノシン $A_3$ 受容体発現細胞を選択した。即ち、50 pMの $^{125}\text{I}$ -AB-MECA（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファーI（0.1% BSA, 0.25 mM PMSF, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ペプスタチンと20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ロイペプチンを含む）HBSS（和光純薬）中で1時間反応を行い、アッセイバッファーIで洗浄後、 $\gamma$ カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、 $A_3\text{AR}/\text{CHO}$ 株を選択した。

#### 15 4) アデノシン $A_3$ 受容体発現細胞の細胞膜画分の調製

上記3) で得られた $A_3\text{AR}/\text{CHO}$ 株を、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で2日間培養した後、0.02% EDTA含有PBSで剥がし、遠心分離で細胞を回収し、アッセイバッファーII（50 mM トリス-塩酸（pH 7.5）, 1 mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25 mM PMSF, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ペプスタチン, 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ロイペプチン）に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー（モデルPT-3000, KINEMATICA AG）にて20,000 rpmで20秒間を3回、処理することにより細胞を破碎した。細胞破碎後、2,000 rpmで10分間遠心分離して、膜画分を含む上清を得た。この上清を超遠心機（モデルL8-70M, ローター70Ti, ベックマン）にて30,000 rpmで1時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得た。

次に、沈殿物を2 unit/ $\text{mL}$  アデノシンデアミナーゼ（ベーリンガーマンハイム）を含むアッセイバッファーIIに懸濁して、30°Cで30分間処理した後、再度、上記と同様にして遠心分離し膜画分を含む沈殿物を得た。

#### 5) アデノシン $A_3$ 受容体結合実験

96 ウェルマイクロプレートに、上記4) で得られた  $100 \mu\text{g/mL}$  の膜画分と各濃度の被検化合物とを含んだアッセイバッファーIIに、リガンドである  $[^3\text{H}]$ -NECA (アマーシャム) を  $10 \text{ nM}$  になるように添加し、室温で1時間反応した。次に、セルハーベスター (パックカード) を使用して反応液を濾過  
5 することで膜画分をユニフィルターGF/C (パックカード) に移し、冷却した  $50 \text{ mM}$  Tris バッファー ( $\text{pH} 7.5$ ) で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0 (パックカード) をフィルターに加え、トップカウンター (パックカード) で放射活性を計測し、 $[^3\text{H}]$ -NECAの膜画分への結合量を50%に減少させるのに必要な被検化合物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) をPRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア) にて算出した。  
10

その結果、参考例D1の化合物の  $\text{IC}_{50}$  値は  $11.6 \text{ nM}$  であった。化合物(I) は優れたアデノシン  $\text{A}_3$  受容体に対する親和性を有することがわかる。

#### 参考例F2

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989 年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。  
15

(1) ヒト p38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト p38MAPキナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, Q  
20 UICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Han らの報告 (Science 265 (5173), 808-811 (1994)) の p38MAPキナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット P38-U:  $5' - \text{ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACC} - 3'$  [配列番号9] 及び PAG-L:  $5' - \text{ACCGGTACCACCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT} - 3'$  [配列番号10] を用いたPCR法により行った。

25 PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、 $10 \times \text{LA PCR Buffer}$   $2 \mu\text{L}$ 、 $2.5 \text{ mM}$  dNTP溶液  $3 \mu\text{L}$ 、 $12.5 \mu\text{M}$  プライマー溶液各  $2.5 \mu\text{L}$ 、滅菌蒸留水  $10 \mu\text{L}$  を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓 cDNA ( $1 \text{ ng/mL}$ ) を  $1 \mu\text{L}$ 、 $10 \times \text{LA PCR Buffer}$   $3 \mu\text{L}$

L、2.5mM dNTP溶液1 $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 $\mu$ L、滅菌蒸留水24.5 $\mu$ Lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)を1個添加し、70 $^{\circ}$ Cで5分間、水中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95 $^{\circ}$ Cで2分間処理した。さらに、95 $^{\circ}$ Cで15秒間、68 $^{\circ}$ Cで2分間のサイクルを35回繰り返した後、72 $^{\circ}$ Cで8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p38MAPキナーゼ遺伝子を含む1.1kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミドpHP38を作製した。

プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb XhoI-KpnI断片と上記プラスミドpHP38の1.1kb XhoI-KpnI断片とを連結し、プラスミドpFBHP38を作製した。

プラスミドpFBHP38及びBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38を調製した。

(2) ヒトMKK3遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK3遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) のMKK3遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U:5'-ACAA GAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATTCCTCAAGCCACCCGCACCC AA-3' [配列番号1] 及び MKK-L:5'-TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT -3' [配列番号12] を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2 $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液3 $\mu$ L、12.5 $\mu$ Mプライマー溶液各2.5 $\mu$ L、滅菌蒸留水10 $\mu$ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA (1ng/mL) を1 $\mu$ L、10xLA PCR Buffer 3 $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液1 $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA p

o l y m e r a s e (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ Lを混合した。  
調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添  
加し、70°Cで5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を  
調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)  
5 にセットした後、95°Cで2分間処理した。さらに、95°Cで15秒間、68°C  
で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72°Cで8分間処理した。得られた  
PCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、MKK3遺伝子を含む1.0  
kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector(宝  
酒造)に挿入し、プラスミドpHMKK3を得た。

- 10 MKK3を構成的活性型(189番目のSerをGlu、193番目のThr  
をGlu)に変異させるためにプライマーセット SER-U:5'-GGCTACTTGGTGGACGAG  
GTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC -3'〔配列番号13〕及び SER-L:5'-GCAGCCGGC ATC  
CATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGCC -3'〔配列番号14〕を用いて、QuikC  
h a n g e S i t e - D i r e c t e d M u t a g e n e s i s K i t  
15 (Stratagene)により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

プラスミドpFASTBAC1(CIBCOBRL)の4.8kb EcoR  
I-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoR I-  
XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

- 20 プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovir  
us Expression System(GIBCOBRL)を用いて組換え  
バキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK3を調製した。

### (3) 活性型p38MAPキナーゼの調製

- Sf-21細胞を $1 \times 10^6$  cells/mLとなるように100ml Sf-  
900II SFM培地(GIBCOBRL)に播種した後、27°Cで24時  
25 間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とB  
AC-caMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、さらに48時間培養した。  
培養液から遠心分離(3000rpm、10min)により、細胞を分離した後、  
PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (2  
5mM HEPES (pH7.5), 1% TritonX, 130mM NaC

1, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM  $\beta$ -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で 20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000rpm、45分間) して得た上清から Anti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社) を用いて、活性型 p38MAPキナーゼを精製した。

(4) p38MAPキナーゼ阻害活性の測定

260ngの活性型 p38MAPキナーゼ及び 1 $\mu$ gの Myelin Basic Proteinを含む 37.5 $\mu$ L反応溶液 (25mM HEPES (pH 7.5), 10mM Magnesium Acetate) に DMSO に溶解した供試化合物を 2.5 $\mu$ L 添加した後、30 $^{\circ}$ C で 5分間保温した。ATP 溶液 (2.5 $\mu$ M ATP, 0.1 $\mu$ Ci [ $g$ - $^{32}$ P] ATP) を 10 $\mu$ L 添加することにより反応を開始した。30 $^{\circ}$ C で 60分間反応させた後、20% TCA 溶液を 50 $\mu$ L 添加することで反応を停止した。反応溶液を 0 $^{\circ}$ C、20分間放置した後、セルハーベスター (パッカードジャパン) を用いて、GF/C filter (パッカードジャパン) に酸不溶画分をトランスファーし、250mM  $H_3PO_4$  で洗浄した。45 $^{\circ}$ C で 60分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン) を 40 $\mu$ L 添加し、トップカウント (パッカードジャパン) で放射活性を測定した。 $^{32}$ P の酸不溶画分への取り込みを 50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度 ( $IC_{50}$  値) を PRISM 2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。

結果を表 53 に示す。

表 5 3

参考例D 番号	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.43
2	0.063
3	0.023
4	0.020
5	0.029
6	0.023

これより、化合物 (II) は優れた p 3 8 MAP キナーゼ阻害活性を有することがわかる。

#### 5. 参考例 F 3

##### TNF-α 産生阻害活性の測定

1%非働化ウシ胎児血清 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、国名:アメリカ) 及び 10mM HEPES (pH 7.5) を含む PRMI 1640 培地 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製) で培養した THP-1 細胞を 96 ウェルプレートへ  $1 \times 10^5$  cells/well となるように播種した後、DMSO に溶解した供試化合物を 1 μL 添加した。37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度 5 μg/mL となるように添加した。37℃で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中の TNF α 濃度を ELISA (R&D Systems 社、Quantikine Kit) により測定した。TNF α 産生を 50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を PRISM 2.01 (グラフパッドソフトウェア社) にて算出した。

結果を表 5 4 に示す。

表 5 4

参考例 D 番号	I C <sub>50</sub> (μM)
3	0.026
4	0.014
5	0.020
6	0.140

これより、化合物 (II) は優れた TNF-α 産生阻害活性を有することがわかる。

#### 5 参考例 G 1

- (1) ロフェコキシブ 5.0 mg  
 (2) 食塩 20.0 mg  
 (3) 蒸留水 全量 2.0 ml とする

- ロフェコキシブ 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて  
 10 全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

#### 参考例 G 2

- (1) ロフェコキシブ 5.0 mg  
 (2) ラクトース 3.4 mg  
 15 (3) トウモロコシ澱粉 10.6 mg  
 (4) トウモロコシ澱粉 (のり状) 5 mg  
 (5) ステアリン酸マグネシウム 0.4 mg  
 (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム 2.0 mg  
 計 12.0 mg

- 20 常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

#### 実施例 1

参考例 B および参考例 E で製造された何れかの製剤と、参考例 G 1 の製剤とを組み合わせる。

産業上の利用可能性

本発明の併用剤は、リウマチ、関節炎等の疾患および他の疾患の予防・治療剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願 2000-396220 および特願 2005-1-27572 を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

#### 配列表フリーテキスト

- 配列表配列番号：1 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：2 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：3 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 15 配列表配列番号：4 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：5 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：6 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 20 配列表配列番号：7 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：8 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 25 配列表配列番号：9 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴ  
ヌクレオチド
- 配列表配列番号：10 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ  
ゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：11 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ



ゴヌクレオチド

配列表配列番号：12 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ

ゴヌクレオチド

配列表配列番号：13 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ

5 ゴヌクレオチド

配列表配列番号：14 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリ

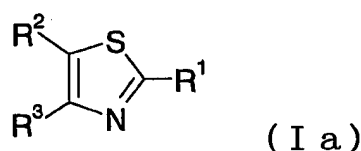
ゴヌクレオチド

## 請求の範囲

1. 1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物とを組み合わせる医薬。

2. p38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1,3-チアゾール化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の医薬。

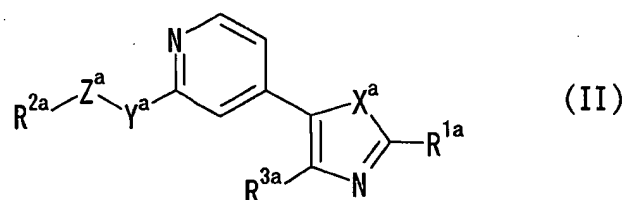
- 10 3. p38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、式



〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

- 15 R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいピリジル基、及び  
R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の医薬。

4. p38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、N-オキシド化されていてもよい式



- 20 〔式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、  
R<sup>2a</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、  
R<sup>3a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい

もよい芳香族炭化水素基を、

X<sup>a</sup>は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Y<sup>a</sup>は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR<sup>4a</sup> (式中、R<sup>4a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す)で

- 5 表される基を、及び Z<sup>a</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の医薬。

5. p38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、

- 10 N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド、

N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド、

- 15 N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド、

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド、

- 20 N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド、

- 25 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド、

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド、

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジ

- ル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -4-フェニルブチルアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
5 ジル] ベンズアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] ベンズアミド、  
10 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5  
-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5  
15 -イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
20 N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル]  
-2-ピリジル] アミン、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
25 ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イ  
ル] -2-ピリジル] アミン、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、

- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- 5 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- 15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- 20 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- 25 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ

- ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
(S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
5 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
(S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
10 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
(S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
(R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
15 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-2-イル] ニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
20 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
25 ール-2-イル] ニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

5 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

10 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

15 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

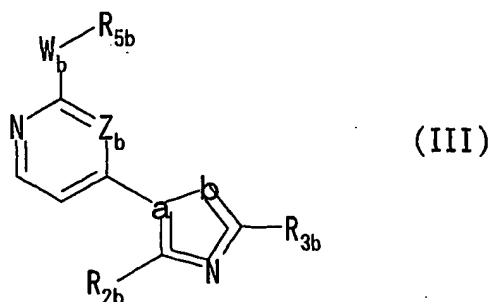
(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

20 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

25 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンまたはその塩である請求項1記載の医薬。

6. p 38 MAPキナーゼ阻害薬または(および) TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、式



〔式中、aはNまたはCを；

bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

=はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結合または二重結合を；

Z<sub>b</sub>はNまたはCHを；

W<sub>b</sub>は-NR<sub>6b</sub>-Y<sub>b</sub>- (R<sub>6b</sub>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基、C<sub>7-19</sub>アラルキル基またはC<sub>4-19</sub>ヘテロアラルキル基を、

10 -Y<sub>b</sub>-はC<sub>1-4</sub>アルキレン基または結合手を示す)、-O-または-S-を、

R<sub>2b</sub>はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノおよびモノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノから成る群から選ばれた1または2個以上の置換基で置換されていてもよい) を、

15 R<sub>3b</sub>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-4</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-18</sub>ヘテロシクロアルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基または-CH=N-NH-C(NH)NH<sub>2</sub> (前記のC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-4</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-18</sub>ヘテロシクロアルキル基、C<sub>6-18</sub>アリール基、C<sub>3-18</sub>ヘテロアリール基または-C

20 H=N-NH-C(NH)NH<sub>2</sub>は、それぞれヒドロキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ



原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい) を、

5  $R_{5b}$  は  $C_{6-18}$  アリール基、 $C_{3-18}$  ヘテロアリール基または  $C_{3-12}$  シクロアルキル基 (それぞれ  $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された  $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノおよび 5 ないし 7 員 N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい) を示す。) で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項 1 記載の医薬。

10 7. 喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤である請求項 1 記載の医薬。

20 8. 慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤である請求項 1 記載の医薬。

9. 哺乳動物に対して、1 または 2 種以上の p38 MAP キナーゼ阻害薬または (および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬の有効量と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる 1 または 2 種以上の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン

病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性心不全、急性心筋梗塞、

- 5 心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防または治療方法。

10. 哺乳動物に対して、1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の有効量と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬  
10 および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の有効量とを組み合わせることを特徴とする慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防または治療方法。

11. 喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アレルギー疾患、炎症、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、全身性エリスマトーデス、クローン病、乾せん、リ  
15 ウマチ、脳出血、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、毒血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核、悪液質、動脈硬化症、クロイツフェルトーヤコブ病、ウイルス感染、アトピー性皮膚炎、エイズ脳症、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、慢性  
20 心不全、急性心筋梗塞、心筋梗塞予後、高血圧、急性心不全、肝炎、腎不全、腎炎、悪性腫瘍、移植に伴う免疫拒絶、透析低血圧または汎発性血管内凝固症候群の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカイン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬およ  
25 び⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用。

12. 慢性関節リウマチまたは変形性関節症の予防・治療剤を製造するための1または2種以上のp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬と①非ステロイド性抗炎症薬、②疾患修飾性抗リウマチ薬、③抗サイトカ

イン薬、④免疫調節薬、⑤ステロイド薬および⑥c-Jun N末端キナーゼ阻害薬から成る群から選ばれる1または2種以上の薬物の使用。

## Sequence Listing

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Combined Composition

<130> 09433

<150> JP 2000-396220

<151> 2000-12-26

<150> JP 2001-27572

<151> 2001-02-02

<160> 14

<210> 1

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 1

accactcgag atggactaca aggacgacga tgacaagtct caggagaggc ccacgttcta 60  
cc 62

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 2

acccggtacc accaggtgct caggactcca tctct

<210> 3  
<211> 61  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 3  
acaagaattc ataacatatg gctcatcatc atcatcatca ttccaagcca cccgcaccca 60  
a 61

<210> 4  
<211> 32  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 4  
tcccgctag actatgagtc ttctcccagg at 32

<210> 5  
<211> 45  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 5  
ggctacttgg tggacgaggt ggccaaggag atggatgccg gctgc 45

<210> 6  
<211> 45  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 6

gcagccggca tccatctcct tggccacctc gtccaccaag tagcc

45

<210> 7

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 7

cgcctctaga caagatgccc aacaacagca ctgc

34

<210> 8

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 8

cggggtcgac actactcaga attcttctca atgc

34

<210> 9

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 9

WO 02/051442

accactcgag atggactaca aggacgacga tgacaagtct caggagaggc ccacgttcta 60  
 cc 62

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 35

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

&lt;400&gt; 10

accCGgtacc accaggtgct caggactcca tctct

35

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 61

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

&lt;400&gt; 11

acaagaattc ataacatatg gctcatcatc atcatcatca ttccaagcca cccgcaccca 60  
 a 61

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

&lt;400&gt; 12

tcccgcttag actatgagtc ttctcccagg at

32

&lt;210&gt; 13

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 13

ggctacttgg tggacgaggt ggccaaggag atggatgccg gctgc

45

<210> 14

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 14

gcagccggca tccatctcct tggccacctc gtccaccaag tagcc

45



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP01/11353

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D417/00-417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),  
BIOTECHABS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 00/64894, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00),	1-5, 7, 8, 11, 12
A	Full text & JP 2001-114779 A & AU 200038401 A	6
X	JP, 11-49762, A (Japan Tobacco Inc.), 23 February, 1999 (23.02.99),	1, 2, 7, 8, 11, 12
A	Claims; Par. Nos. [0001] to [0006]; Examples (Family: none)	3-6
X	WO, 00/63204, A2 (Novartis AG), 26 October, 2000 (26.10.00),	1, 6-8, 11, 12
A	Claims; page 71, line 1 to page 75, line 20; Examples & AU 200042953 A & BR 200010598 A	2-5
X	WO, 95/13067, A1 (Smithkline Beecham Corp.), 18 May, 1995 (18.05.95),	1, 7, 8, 11, 12
A	Claims; page 24, line 7 to page 31, line 33; Examples & JP 9-505055 A & EP 727998 A1 & US 6288062 B1	2-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 March, 2002 (06.03.02)

Date of mailing of the international search report  
19 March, 2002 (19.03.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11353

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 93/14081, A1 (Smithkline Beecham Corp.), 22 July, 1993 (22.07.93), Claims; page 21, line 20 to page 28, line 37; Examples & JP 7-503017 A & EP 623126 A1 & EP 943616 A1 & AU 9335923 A & ZA 9300213 A & ES 2053401 A1 & NO 9402618 A & FI 9403319 A & CN 1083473 A & NZ 249301 A & BR 9305809 A & US 5686455 A & CA 2314425 A1	1, 7, 8, 11, 12 2-6
A	INSEL, P.A. ANALGESTIC-ANTIPYRETIC AND ANTIINFLAMMATORY AGENTS AND DRUGS EMPLOYED IN THE TREATMENT OF GOUT. Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9th ed. 1996, pages 617 to 657, whole document	1-8, 11, 12
A	EP, 433817, A1 (Nissho Corp.), 26 June, 1991 (26.06.91), Claims & JP 3-236330 A & FI 9006249 A & NO 9005514 A & CA 2031880 A & US 5095037 A	1-8, 11, 12
A	JP, 11-279065, A (Shiseido Co., Ltd.), 12 October, 1999 (12.10.99), Claims (Family: none)	1-8, 11, 12
A	WO, 99/37760, A1 (BTG International Ltd.), 29 July, 1999 (29.07.99), Claims & JP 2002-500883 A & AU 9922872 A & ZA 9900485 A & EP 1049773 A1	1-8, 11, 12
A	JP, 11-322601, A (Fujimoto Brothers Co., Ltd.), 24 November, 1999 (24.11.99), Claims (Family: none)	1-8, 11, 12
A	EP, 608870, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 August, 1994 (03.08.94), Claims & JP 7-118266 A & AU 9454742 A & NO 9400245 A & CA 2114300 A & FI 9400414 A & NZ 250761 A & SG 50546 A1 & US 5436247 A & US 5770602 A & US 5932592 A & CN 1105363 A & TW 256832 A	1-8, 11, 12
A	WO, 96/33717, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 1996 (31.10.96), Claims & JP 9-169646 A & AU 9655136 A & NO 9704956 A & EP 830133 A1 & HU 9801628 A2 & KR 99008148 A	1-8, 11, 12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP01/11353

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 00/64872, A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 02 November, 2000 (02.11.00), Claims & AU 200044830 A	1-8, 11, 12
A	WO, 00/35909, A1 (F.Hoffmann-La Roche AG), 22 June, 2000 (22.06.00), Claims & AU 200022815 A & EP 1149093 A1 & BR 9916223 A & US 6307056 B1	1-8, 11, 12
PX	WO, 01/10865, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01), Claims; Examples & JP 2001-114690 A & AU 200064713 A	1-8, 11, 12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP01/11353

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)  
International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9, 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 9 and 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11353

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/4439, 31/4545, 31/497, 31/506, 31/5377,  
A61P1/04, 1/16, 3/10, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 11/00,  
A61P11/06, 13/12, 17/04, 17/06, 19/02, 19/10, 21/00,  
25/00, 25/16, 25/28, 29/00, 31/06, 31/12, 31/18, 35/00,  
A61P37/08, 37/06, 39/02, 43/00//C07D417/04, 417/14  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of Box No. II of Continuation of first sheet (1)

Column II (continued)

Claims 1 to 8, 11 and 12:

From the claims and the statement in the description, it is considered that the technical matter common to the inventions as set forth in claims 1 to 8, 11 and 12 resides in drugs containing both of the component A) and the component B) as will be described hereinafter.

A) a component satisfying the following requirements a), b) or a) and b):

- a) p38MAP kinase inhibitor;
- b) TNF- $\alpha$  production inhibitor; and
- B) one or more components selected from the following c) to h):
- c) nonsteroidal anti-inflammatory agent;
- d) disease-modification antirheumatic;
- e) anti-cytokine drug;
- f) immunomodulator;
- g) steroidal drug;
- h) c-JUN N-terminal kinase inhibitor.

As the applicant himself/herself states in the description, the above-described components a) to h) are presented as being distinguishable from each other as publicly known medicinal components. Accordingly, the technical feature of the inventions as set forth in claims 1 to 8, 11 and 12 relates to drugs comprising specific combinations.

Such being the case, it is recognized that the inventions as set forth in claims 1 to 8, 11 and 12 involve 12 inventions of drugs comprising respectively the combinations of a) with c), a) with d), a) with e), a) with f), a) with g), a) with h), b) with c), b) with d), b) with e), b) with f), b) with g) and b) with h) and, therefore, fail to satisfy the requirement of unity of invention.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/11353

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/4439, 31/4545, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P1/04, 1/16, 3/10, 7/06, 9/02, 9/04, 9/10, 11/00, A61P11/06, 13/12, 17/04, 17/06, 19/02, 19/10, 21/00, 25/00, 25/16, 25/28, 29/00, 31/06, 31/12, 31/18, 35/00, A61P37/08, 37/06, 39/02, 43/00 //C07D417/04, 417/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D417/00-417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN),  
BIOTECHABS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 00/64894 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000.11.02, 全文参照 & JP 2001-114779 A & AU 200038401 A	1-5, 7, 8, 11, 12 6
X A	JP 11-49762 A (日本たばこ産業株式会社) 1999.02.23, 特許請求の範囲, 【0001】-【0006】, 実施例 (ファミリーなし)	1, 2, 7, 8, 11, 12 3-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.03.02

国際調査報告の発送日

19.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X A	WO 00/63204 A2 (NOVARTIS AG) 2000.10.26, 特許請求の範囲, 第71頁1行-第75頁第20行, 実施例 & AU 200042953 A & BR 200010598 A	1, 6-8, 11, 12 2-5
X A	WO 95/13067 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1995.05.18, 特許請求の範囲, 第24頁7行-第31頁33行, 実施例 & JP 9-505055 A & EP 727998 A1 & US 6288062 B1	1, 7, 8, 11, 12 2-6
X A	WO 93/14081 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1993.07.22, 特許請求の範囲, 第21頁20行-第28頁37行, 実施例 & JP 7-503017 A & EP 623126 A1 & EP 943616 A1 & AU 9335923 A & ZA 9300213 A & ES 2053401 A1 & NO 9402618 A & FI 9403319 A & CN 1083473 A & NZ 249301 A & BR 9305809 A & US 5686455 A & CA 2314425 A1	1, 7, 8, 11, 12 2-6
A	INSEL, P. A. ANALGESIC-ANTIPYRETIC AND ANTIINFLAMMATORY AGENTS AND DRUGS EMPLOYED IN THE TREATMENT OF GOUT. Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9th ed. 1996, pages 617 to 657, whole document	1-8, 11, 12
A	EP 433817 A1 (NISSHO CORPORATION) 1991.06.26, 特許請求の範囲 & JP 3-236330 A, & FI 9006249 A, & NO 9005514 A & CA 2031880 A & US 5095037 A	1-8, 11, 12
A	JP 11-279065 A (株式会社資生堂) 1999.10.12, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8, 11, 12
A	WO 99/37760 A1 (BTG INTERNATIONAL LIMITED) 1999.07.29, 特許請求の範囲 & JP 2002-500883 A & AU 9922872 A & ZA 9900485 A & EP 1049773 A1	1-8, 11, 12
A	JP 11-322601 A (株式会社フジモト・ブラザーズ) 1999.11.24, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8, 11, 12
A	EP 608870 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1994.08.03, 特許請求の範囲 & JP 7-118266 A & AU 9454742 A & NO 9400245 A & CA 2114300 A & FI 9400414 A & NZ 250761 A & SG 50546 A1 & US 5436247 A & US 5770602 A & US 5932592 A & CN 1105363 A & TW 256832 A	1-8, 11, 12
A	WO 96/33717 A1 (TAKEDA CHAMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1996.10.31, 特許請求の範囲 & JP 9-169646 A & AU 9655136 A & NO 9704956 A & EP 830133 A1 & HU 9801628 A2 & KR 99008148 A	1-8, 11, 12

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/64872 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2000.11.02, 特許請求の範囲 & AU 200044830 A	1-8, 11, 12
A	WO 00/35909 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2000.06.22, 特許請求の範囲 & AU 200022815 A & BR 9916223 A & EP 1149093 A1 & US 6307056 B1	1-8, 11, 12
PX	WO 01/10865 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.02.15, 特許請求の範囲, 実施例 & JP 2001-114690 A & AU 200064713 A	1-8, 11, 12



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9、10 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲9及び10に係る発明は治療による人体の処置方法に該当し、国際調査を  
することを要しない対象に係るものである。  
(PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい  
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に  
従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(別紙参照のこと)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求  
の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追  
加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納  
付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載  
されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第II欄の続き

○請求の範囲1-8、11、12について

請求の範囲1-8、11及び12に係る発明における共通の技術的事項は、請求の範囲及び明細書の記載からみて、以下のA)に記載された成分とB)に記載された成分の双方を含む医薬に関するものと認められる。

A) 以下のa)、b)のうち、a)、b)又は「a)かつb)」のいずれかを満たす成分

a) p38MAPキナーゼ阻害剤      b) TNF- $\alpha$ 産生阻害剤

B) 以下のc)からh)のうち、いずれか1種又は2種以上の成分

c) 非ステロイド性抗炎症薬      d) 疾患修飾性抗リウマチ薬

e) 抗サイトカイン薬      f) 免疫調節薬

g) ステロイド薬      h) c-Jun N末端キナーゼ阻害薬

しかしながら、出願人自らが明細書において示したように、上記a)からh)で示される各成分のそれぞれは医薬として公知の成分により相互に区別可能なものとして示されている。してみれば、請求の範囲1-8、11及び12に係る発明の技術的特徴とは、具体的な各成分の組み合わせによりなる医薬に関するものである。

従って、請求の範囲1-8、11及び12に係る発明は、a)とc)、a)とd)、a)とe)、a)とf)、a)とg)若しくはa)とh)の組み合わせによりなる医薬、又はb)とc)、b)とd)、b)とe)、b)とf)、b)とg)若しくはb)とh)の組み合わせによりなる医薬をあわせた12の発明を包含したものと認められ、発明の単一性を満たさないものである。